



# VNiVERSIDAD D SALAMANCA

*Nuevas Herramientas para la Monitorización de  
Respuesta al Tratamiento con Tolvaptan en Pacientes  
con Enfermedad Renal Crónica Secundaria a  
Poliquistosis Renal Autosómica Dominante con Factores  
de Riesgo de Rápida Progresión.*

**Miguel Sánchez-Jáuregui Castillo.**

**Salamanca, 2021**



**Dña. PILAR FRAILE GÓMEZ**, Doctora de la Universidad de Salamanca,

**CERTIFICA:**

Que el trabajo titulado **“Nuevas Herramientas para la Monitorización de Respuesta al Tratamiento con Tolvaptan en Pacientes con Enfermedad Renal Crónica Secundaria a Poliquistosis Renal Autosómica Dominante con Factores de Riesgo de Rápida Progresión”**, que presenta D. Miguel Sánchez-Jáuregui Castillo, ha sido realizado bajo su dirección en el Servicio de Nefrología del Complejo Asistencial Universitario de Salamanca y la Universidad de Salamanca, y reúne, a su juicio, originalidad y contenidos suficientes para que sea presentado ante el tribunal correspondiente y optar al Grado de Doctor por la Universidad de Salamanca.

Y para que conste, y a los efectos oportunos, expide el presente certificado en Salamanca a 01 de septiembre del 2021.

Dña. Pilar Fraile Gómez



**Doctorando: Miguel Sánchez-Jáuregui Castillo.**

**Directora de tesis: Pilar Fraile Gómez.**

**Tutor: Francisco José López Hernández**

**Universidad de Salamanca.**



*La del alba sería cuando Don Quijote salió de la venta, tan contento, tan gallardo, tan alborozado por verse ya armado caballero, que el gozo le reventaba por las cinchas del caballo.*

Miguel de Cervantes.

*El ingenioso hidalgo don Quijote de la Mancha.*



*Quiero presentar el agradecimiento más sincero, de corazón, a todas las personas que han contribuido para que este trabajo sea posible.*

*A Pilar Fraile, mi mentora. Sin ella, no habría conseguido encontrar el camino y la constancia para poder elaborar esta tesis. Su pasión por la Nefrología, capacidad de sacrificio y excelencia en el trabajo han sido fundamentales en mi desarrollo como médico.*

*A Francisco López y la Universidad de Salamanca, por su apoyo y capacidad de adaptación ante imprevistos.*

*A Pedro García Cosmes, padrino nefrológico más que jefe. Su vida dedicada al servicio de los demás. Médico con mayúsculas, ejemplo a seguir.*

*A Tamara García, Alberto Martín y José Antonio Menacho, gracias a su trabajo y esfuerzo.*

*Al Servicio de Nefrología del Complejo Asistencial Universitario de Salamanca. Por sus enseñanzas durante el transcurso de la residencia. De todos aprendí algo.*

*A Manuela Martín y el servicio de Radiología del Complejo Hospitalario de Salamanca. Por su paciencia y colaboración.*

*A la doctora Monfá y al servicio de Nefrología del Complejo Asistencial Universitario de León, por su participación y disponibilidad.*

*Al Biobanco del Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca, en especial a Chus y María, por sus sonrisas y ayuda.*

*A Francisco Borrego Utiel, por su inestimable ayuda.*

*A todos los enfermos renales, y en especial a aquellos con Poliquistosis Renal Autosómica Dominante. A los que colaboraron en este estudio.*

*A todos los investigadores de España. El reconocimiento sincero a vuestra labor y trabajo incansable.*

*A mis amigos, hermanos de diferentes madres. A todos ellos, pero con especial cariño a José Ignacio Cortés, Francisco Javier Escobar, Carlos García de los Ríos, Daniel Álvarez y Eduardo Pedregosa.*

*A mis padres, Mercedes y Antonio, que me lo han dado todo. A mis hermanos, Nena y Anco, espejo en el que mirarme. A mis sobrinos, Juan, Mercedes, Álvaro y Nuria, que son unos gamberros. A mi padrino, el doctor Pedro Luis Castillo, y al resto de mi familia.*

*A Marta, mi esposa. No hay palabras para expresar toda mi gratitud y amor hacia la persona más noble y cariñosa.*

*A la Virgen de las Angustias, Santiago Patrón, y a Dios. Que me acompañen en el consuelo de los afligidos.*

*Por último, a todas las víctimas de la pandemia por Coronavirus SARS-CoV-2. A los que fallecieron y a los que quedaron con secuelas. A las familias rotas y a las que han visto destrozados sus proyectos e ilusiones. A los que lo han sufrido físicamente y a los que lo están padeciendo económicamente. A todos los sanitarios voluntarios, que acudimos a la Llamada del Deber.*

# Abreviaturas

<b>Acl</b>	Aclaramiento.
<b>ADH</b>	Hormona Antidiurética.
<b>ADN</b>	Ácido Desoxirribonucleico.
<b>AEMyPS</b>	Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios.
<b>AII</b>	Angiotensina 2.
<b>AINE</b>	Antiinflamatorio No Esteroideo.
<b>ALADIN</b>	Estudio “A Long-Acting somatostatin on Disease progression in Nephropathy due to autosomal dominant polycystic kidney disease”.
<b>Alb</b>	Albúmina.
<b>ALG8</b>	Gen ALG8 de las variantes fenotípicas de la poliquistosis.
<b>ALG9</b>	Gen ALG9 de las variantes fenotípicas de la poliquistosis.
<b>ALT</b>	Alanina aminotransferasa.
<b>AMPc</b>	Adenosín monofosfato cíclico.
<b>ARA2</b>	Agonista del receptor de angiotensina-2.
<b>ARN</b>	Ácido Ribonucleico.
<b>AST</b>	Aspartato Aminotransferasa.

<b>ATPasa</b>	Enzima catalizadora de Adenosin Trifosfato.
<b>BT</b>	Bilirrubina total.
<b>Ca 19.9</b>	Cancer Antigen 19.9.
<b>CAULE</b>	Complejo Asistencial Universitario de León.
<b>CAUSA</b>	Complejo Asistencial Universitario de Salamanca.
<b>Cc16</b>	Clara Cell Protein 16.
<b>Cc</b>	Centímetros cúbicos.
<b>CKD-EPI</b>	“Chronic Kidney Disease-Epidemiology Collaboration”. Ecuación de estimación del filtrado glomerular.
<b>Cm</b>	Centímetros.
<b>Coef</b>	Coeficiente.
<b>Cr</b>	Creatinina.
<b>CrO</b>	Creatinina en orina.
<b>CrS</b>	Creatinina Sérica.
<b>CRISP</b>	Estudio “Consortium for Radiologic Imaging Studies of Polycystic Kidney Disease”.
<b>°C</b>	Grados centígrados.
<b>DE</b>	Desviación Estándar.
<b>DI</b>	Decilitro.
<b>DNAJB11</b>	Gen DNAJB11 de las variantes fenotípicas de la poliquistosis.
<b>DP</b>	Diálisis Peritoneal.
<b>ECG</b>	Electrocardiograma.

<b>EEUU</b>	Estados Unidos.
<b>EGF</b>	Factor de crecimiento epitelial.
<b>ELISA</b>	Enzyme-linked immunosorbent assay.
<b>EMA</b>	European Medicines Agency.
<b>Enf</b>	Enfermedad.
<b>ERA-EDTA</b>	European Renal Association- European Dialysis and Trasplant Association.
<b>ERBP</b>	European Renal Best Practice.
<b>ERC</b>	Enfermedad Renal Crónica.
<b>ERCA</b>	Enfermedad Renal Crónica Avanzada.
<b>ERCT</b>	Enfermedad Renal Crónica Terminal.
<b>Et al</b>	Locución latina “Et alii” que significa “y colaboradores”.
<b>EU</b>	“European Union”.
<b>FA</b>	Fosfatasa Alcalina.
<b>FC</b>	Frecuencia Cardiaca.
<b>FDA</b>	Agencia estadounidense “Food and Drug Administration”.
<b>FG</b>	Filtrado Glomerular.
<b>G</b>	Gramos.
<b>GANAB</b>	Gen GANAB de las variantes fenotípicas de la poliquistosis.
<b>GE</b>	General Electric.
<b>GGT</b>	Gamma-glutamyl transferasa.
<b>HALT-PKD</b>	Estudio “Halt Progression of Polycystic Kidney Disease”.

<b>HD</b>	Hemodiálisis.
<b>H-FABP</b>	Heart-type fatty acid binding protein.
<b>HTA</b>	Hipertensión Arterial.
<b>HMG-CoA</b>	3-Hidroxi-3-metil-glutaril coenzima A.
<b>HNF1B</b>	Hepatocyte nuclear factor-1beta.
<b>IECA</b>	Inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina.
<b>Ind.</b>	Índice.
<b>IL18</b>	Interleucina 18.
<b>IMC</b>	Índice de masa corporal.
<b>INR</b>	International Normalized Ratio.
<b>IRCT</b>	Insuficiencia Renal Crónica Terminal.
<b>Kda</b>	Kilodaltons.
<b>KIM-1</b>	Kidney Injure Molecule-1.
<b>Kg</b>	Kilogramos.
<b>LDH</b>	Lactato deshidrogenasa.
<b>LDL</b>	Low-density lipoprotein.
<b>LR</b>	Longitud renal.
<b>LSN</b>	Límite Superior de la Normalidad.
<b>M</b>	Metros
<b>MAPK/ERK</b>	Mitogen-activated protein kinases/extracellular signal-regulated kinase
<b>MCP-1</b>	Monocyte Chemotactin Protein-1.

<b>M-CSF</b>	Macrophage Colony-Stimulating Factor.
<b>mEq</b>	Miliequivalentes.
<b>min</b>	Minutos.
<b>Mg</b>	Miligramos.
<b>Mm</b>	Milímetros.
<b>mmHg</b>	Milímetros de mercurio.
<b>mmol</b>	Milimoles.
<b>ml</b>	Mililitros.
<b>mOsm</b>	Miliosmoles.
<b>mTOR</b>	Mammalian Target of Rapamycin.
<b>Na</b>	Sodio.
<b>NAG</b>	N-acetyl- $\beta$ -D- glucosaminidasa.
<b>NaS</b>	Sodio sérico.
<b>Ng</b>	Nanogramo.
<b>NGAL</b>	Neutrophil Gelatinase associated lipocalin.
<b>NDT</b>	Revista “Nephrology Dialysis Transplantation”.
<b>NICE</b>	National Institute for Health and Care Excellence.
<b>NGS</b>	Next generation sequencing.
<b>NPH1</b>	Gen NPH1 de la nefronoptosis.
<b>NPH2</b>	Gen NPH2 de la nefronoptosis.
<b>NPH3</b>	Gen NPH3 de la nefronoptosis.
<b>Osm</b>	Osmolaridad.

<b>OsmU</b>	Osmolaridad Urinaria.
<b>Ost</b>	Osteopontina.
<b>PA</b>	Presión Arterial.
<b>PAD</b>	Presión Arterial Diastólica.
<b>PAS</b>	Presión Arterial Sistólica.
<b>PC1</b>	Proteína Policistina 1.
<b>PC2</b>	Proteína Policistina 2.
<b>PCR</b>	Proteína C reactiva.
<b>pH</b>	Medida de acidez o alcalinidad de una disolución.
<b>pg</b>	Picogramo.
<b>PKD1</b>	Gen PKD1 de la Poliquistosis Renal Autosómica Dominante.
<b>PKD2</b>	Gen PKD2 de la Poliquistosis Renal Autosómica Dominante.
<b>PKHD1</b>	Gen PKHD1 de la Poliquistosis Renal Autosómica Recesiva.
<b>PMM2</b>	Gen PMM2 de las variantes fenotípicas de la poliquistosis.
<b>PQHAD</b>	Poliquistosis Hepática Autosómica Dominante.
<b>PQHRAD</b>	Poliquistosis Hepatorrenal Autosómica Dominante.
<b>PQRAD</b>	Poliquistosis Renal Autosómica Dominante.
<b>PQRAR</b>	Poliquistosis Renal Autosómica Recesiva.
<b>Prot</b>	Proteinuria.
<b>PRKCSH</b>	Gen PRKCSH de las variantes fenotípicas de la poliquistosis.
<b>REPRISE</b>	Estudio Replicating Evidence of Preserved Renal Function: an Investigation of Tolvaptan Safety and Efficacy in ADPKD

<b>RI</b>	Rango Intercuartílico.
<b>RM</b>	Resonancia Magnética.
<b>SEC61A</b>	Gen SEC61A de las variantes fenotípicas de la poliquistosis.
<b>SEC61B</b>	Gen SEC61B de las variantes fenotípicas de la poliquistosis.
<b>SEC63</b>	Gen SEC63 de las variantes fenotípicas de la poliquistosis.
<b>TC</b>	Tomografía Computarizada
<b>TEMPO 3:4</b>	Estudio Tolvaptan Efficacy and Safety in Management of Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease and Its Outcomes
<b>TGF-β</b>	Factor de Crecimiento Transformante β
<b>TRS</b>	Terapia Renal Sustitutiva
<b>TSC1</b>	Gen de la esclerosis tuberosa tipo 1
<b>TSC2</b>	Gen de la esclerosis tuberosa tipo 2
<b>U</b>	Unidades
<b>UI</b>	Unidades Internacionales
<b>VRT</b>	Volumen Renal Total
<b>VRTAA</b>	Volumen Renal Total Ajustado a la Altura
<b>V2R</b>	Receptor V2 de la vasopresina.



# Índice

<b>1. <u>Introducción:</u></b>	<b>23</b>
<b>1.1. Definición.</b>	<b>25</b>
<b>1.2. Epidemiología</b>	<b>25</b>
<b>1.3. Genética</b>	<b>26</b>
<b>1.4. Patogenia</b>	<b>30</b>
<b>1.5. Manifestaciones clínicas</b>	<b>37</b>
<b>1.6. Manifestaciones clínicas extrarrenales</b>	<b>45</b>
<b>1.7. Diagnóstico</b>	<b>51</b>
<b>1.8. Diagnóstico diferencial</b>	<b>54</b>
<b>1.9. Cribado de población</b>	<b>62</b>
<b>1.10. Factores de progresión</b>	<b>64</b>
<b>1.11. Biomarcadores y monitorización</b>	<b>70</b>
<b>1.12. Tratamiento no dirigido</b>	<b>85</b>
<b>1.13. Tratamiento específico</b>	<b>88</b>
<b>1.14. Tolvaptan en pacientes con riesgo de rápida progresión</b>	<b>90</b>
<b>1.15. Recomendaciones para la práctica clínica e indicación de tratamiento</b>	<b>96</b>
<b>1.16. Tolerabilidad y Reacciones Adversas</b>	<b>106</b>
<b>1.17. Justificación y oferta del tratamiento a la población</b>	<b>111</b>

<b>2. <u>Objetivos del estudio:</u></b>	<b>115</b>
<b>2.1. Objetivo general</b>	<b>117</b>
<b>2.2. Objetivos específicos</b>	<b>117</b>
<b>3. <u>Material y métodos:</u></b>	<b>119</b>
<b>3.1. Tipo de estudio y población de estudio</b>	<b>121</b>
<b>3.2. Criterios de inclusión</b>	<b>121</b>
<b>3.3. Criterios de exclusión</b>	<b>122</b>
<b>3.4. Información de pacientes incluida en la recogida de datos</b>	<b>123</b>
<b>3.5. Inicio de tratamiento con Tolvaptan y posología</b>	<b>124</b>
<b>3.6. Seguimiento y determinaciones analíticas</b>	<b>124</b>
<b>3.7. Seguimiento de la progresión de la enfermedad</b>	<b>125</b>
<b>3.8. Realización de las RM</b>	<b>126</b>
<b>3.9. Cuantificación de biomarcadores</b>	<b>127</b>
<b>3.10. Estudios estadísticos</b>	<b>128</b>
<b>4. <u>Resultados:</u></b>	<b>129</b>
<b>4.1. Características de la población a estudio</b>	<b>131</b>
<b>4.2. Pacientes con criterios de rápida progresión</b>	<b>133</b>
<b>4.3. Inicio de tratamiento con Tolvaptan</b>	<b>135</b>
<b>4.4. Inicio de seguimiento y recogida de muestras</b>	<b>137</b>
<b>4.5. Abandonos durante el seguimiento e inclusión de pacientes en el análisis</b>	<b>139</b>
<b>4.6. Tolerancia al fármaco, eventos clínicos y reacciones adversas</b>	<b>141</b>
<b>4.7. Datos basales</b>	<b>142</b>





# 1. Introducción



### **1.1 Definición:**

La Poliquistosis Renal Autosómica Dominante (PQRAD) es la enfermedad renal hereditaria más frecuente<sup>1</sup>, responsable del 10% de los pacientes con Enfermedad Renal Crónica Terminal (ERCT) en Terapia Renal Sustitutiva (TRS)<sup>2</sup>. Se caracteriza por el desarrollo de múltiples quistes, con expansión posterior, por todo el parénquima renal<sup>2</sup>. A lo largo de décadas tras el inicio de la enfermedad, se produce una pérdida progresiva de la función renal, y en hasta un 70% de los casos prevalentes de PQRAD, lleva a desarrollar ERCT<sup>2</sup>. Esto da lugar a riñones muy aumentados de tamaño, en ocasiones hasta más de 5 veces su tamaño habitual<sup>3</sup>, voluminosos, y con quistes en cantidad y tamaño variable<sup>3</sup>. Conforme los quistes crecen, van destruyendo y sustituyendo el tejido normal, llevando a fibrosis renal, desestructuración de la arquitectura renal y, en último caso, a daño renal<sup>4</sup>. Otras manifestaciones típicas de la enfermedad son hipertensión arterial (HTA), dolor lumbar crónico o agudo, hematuria, infección de los quistes o tracto urinario y litiasis<sup>2</sup>. A nivel extrarrenal, pueden observarse quistes hepáticos, pancreáticos, aneurismas intracraneales, hernias o anomalías en las válvulas cardíacas<sup>2</sup>.

Los quistes están rellenos de material similar a la orina, y cubierto por una capa de epitelio tubular<sup>5</sup>. Se trata de una enfermedad genética, con alta penetrancia y desarrollo variable según el gen afectado<sup>1</sup>.

### **1.2 Epidemiología:**

Su prevalencia entre la población general se estima en 1 persona por cada 400 ó 1000 habitantes<sup>1</sup>, convirtiéndola en el desorden renal más importante que involucra a un

único gen<sup>6</sup>. Se calcula que el 5-10% de la población en TRS, ya sea mediante Hemodiálisis (HD), Diálisis Peritoneal (DP) o Trasplante Renal, presentan como etiología de su ERCT la PQRAD<sup>1,7,8</sup>. El 70% de los pacientes con PQRAD progresan a ERCT<sup>1</sup>. En términos internacionales, constituye del 7 al 11% de los pacientes en TRS en Europa, y aproximadamente el 5% de los pacientes en TRS en Estados Unidos<sup>9</sup>.

### **1.3 Genética:**

La PQRAD es una enfermedad causada por mutaciones en los genes PKD1 ó PKD2, que codifican la proteína policistina 1 (PC1) y policistina 2 (PC2), respectivamente<sup>2</sup>. El 85% de los pacientes presentan una mutación del gen PKD 1, en el cromosoma 16<sup>2, 10</sup>. El curso de la enfermedad cuando PKD1 es el gen afectado es más grave, progresando con mayor rapidez a ERCT, siendo la edad media de necesidad de TRS los 58 años<sup>1</sup>. Por otro lado, cuando el gen mutado es el gen PKD2, en el cromosoma 4<sup>2,10</sup>, el curso es más benigno, siendo la edad media de necesidad de TRS los 79 años<sup>1,7,11,12</sup>. También podrían existir mutaciones de novo<sup>1,2</sup>. Estos casos esporádicos podrían suponer hasta un 10-15% del total<sup>7</sup>. La PQRAD es genéticamente heterogénea, y hay otros genes implicados<sup>2</sup>. Como se especifica más adelante, en los últimos años se ha descrito asociación de la enfermedad con el gen GANAB, en el cromosoma 11<sup>2</sup>. Otros genes implicados son DNAJB11, SEC16, SEC61A, SEC61B, PRKCSH, ALG8, ALG9, PMM2, relacionados también con la enfermedad poliquística hepática<sup>2</sup>. La variante fenotípica de la enfermedad, en base al gen mutado, se considera tan importante que algunos expertos en la materia proponen incluso nombrar la patología en base al gen mutado, si se conoce, en cada paciente concreto<sup>13</sup>.

El tipo de herencia es autosómica dominante, con una alta penetrancia, haciendo improbable el salto generacional<sup>1</sup>. Cada miembro de la descendencia de un paciente poliquístico tiene un 50% de posibilidad de heredar el gen y, por tanto, desarrollar la enfermedad<sup>1</sup>. Los casos homocigotos suelen ser letales a nivel intrauterino, y son los casos heterocigotos, tanto para PKD1 como para PKD2, los que suelen sobrevivir hasta la etapa adulta, desarrollando la enfermedad<sup>10</sup>. Puede llegar a haber una variabilidad intrafamiliar importante en las manifestaciones de la enfermedad, por lo que además de la carga genética, hay factores ambientales modificables<sup>10</sup>.

Hay identificadas una amplia gama de mutaciones, tanto de PKD1 como de PKD2<sup>5</sup>. En el primer caso, el resultado suele ser la inactivación completa de su producto, la proteína PC1<sup>2,5</sup>. En el caso de PKD2, las mutaciones suelen acarrear una pérdida parcial de la funcionalidad de la proteína PC2<sup>2,5</sup>, pudiendo conservarla en parte, lo que explica una mayor benignidad de su curso evolutivo<sup>2,5</sup>. Actualmente, hay 2323 mutaciones conocidas en el gen PKD1, y 278 en PKD2<sup>9</sup>.

En el curso de la enfermedad no sólo influye el gen mutado, sino también el tipo de mutación, ya que, si la mutación es truncante, el pronóstico es peor<sup>2,9</sup>. Factores genéticos, alélicos y otros modificadores de expresión génica contribuyen a la alta variabilidad fenotípica de la presentación de la enfermedad<sup>9</sup>. La identificación es complicada por varios factores. En primer lugar, por la variabilidad genética de la enfermedad, pudiendo identificarse muchas mutaciones distintas en los genes PKD1 y PKD2<sup>1</sup>. En segundo lugar, por la presencia de mosaicismos<sup>1</sup>. También, por la dificultad para clasificar las mutaciones no truncantes en patogénicas, hipomórficas o benignas<sup>1</sup>. Por último, por la propia estructura

de PKD1, un gen complicado, con 6 pseudogenes que presentan un 98% de coincidencia en sus exones<sup>1</sup>.

Hay mutaciones claramente patogénicas, principalmente las que truncan la proteína<sup>2,5</sup>. Las mutaciones presentes en el extremo 5' presentan fenotipos más graves que las dadas en el extremo 3', porque suelen concurrir en la inactivación de la proteína<sup>5,14</sup>. Dicho esto, el principal condicionante de la variante fenotípica será el tipo de mutación<sup>14</sup>, ya que podemos ver grandes deleciones en el extremo 5' que no cambien la pauta de lectura, y por tanto no sean clínicamente graves<sup>14</sup>, y por otro lado podemos ver pequeñas deleciones en el extremo 3' que afecten al gen TSC2, presente en esa zona y relacionado con la esclerosis tuberosa, que dé lugar a variantes más graves<sup>14</sup>. Distinguimos mutaciones<sup>14</sup>:

- “Nonsense” (sin sentido, en español), en las que se sustituye un nucleótido que resulta en un codón de terminación<sup>14</sup>.
- “Framshifit”: cambio de pauta de lectura. Inserción o deleción que altera la pauta de lectura del ARN mensajero<sup>14</sup>.
- “Splicing” canónico: cambio de nucleótidos canónicos flanqueantes del exón que modifican la forma en la que se escinden el intrón del exón<sup>14</sup>.
- Grandes reordenaciones cromosómicas: deleción o inserción de una región considerable del gen que habitualmente implica a más de un exón<sup>14</sup>.

También hay mutaciones de significado clínico incierto, que son las que no cambian la pauta de lectura (in frame) o que tienen consecuencias inciertas<sup>14</sup>.

- Missense (cambio de sentido): sustitución de un aminoácido por otro<sup>14</sup>.
- Deleciones e inserciones manteniendo la pauta de lectura (in frame): ganancia o pérdida de un número de nucleótidos múltiplo de tres, de manera que se mantiene la pauta de lectura<sup>14</sup>.
- Splicing no canónico: alteración en la escisión de los intrones pero que no afecta a los nucleótidos canónicos flanqueantes del exón<sup>14</sup>.

En 2016, se identificaron mutaciones heterocigotas en GANAB<sup>2</sup>. GANAB codifica la subunidad  $\alpha$  de la glucosidasa II, una enzima del retículo endoplásmico involucrada en la glicosilación<sup>2</sup>. Mutaciones a este nivel pueden alterar la maduración y localización de PC1<sup>2</sup>. Implica la formación de quistes hepáticos<sup>2</sup>.

En 2018 se describieron mutaciones en DNAJB11 en siete familias con presentación atípica de PQRAD<sup>2</sup>. El producto de este gen es una proteína que se requiere para la unión adecuada de las proteínas de la membrana del retículo endoplásmico<sup>2</sup>. Mutaciones en este gen también causan una maduración ineficiente de las proteínas implicadas para la formación de policistina 1<sup>2</sup>. Se relaciona con la generación de quistes hepáticos<sup>2</sup>.

Existen translocación de otros genes que conducen a glicosilación de las policistinas<sup>2</sup>. Estas pueden conducir a distintos fenotipos de quistes renales y hepáticos, que obligan al diagnóstico diferencial entre PQRAD, poliquistosis hepática autosómica dominante (PQHAD) y variantes intermedias<sup>2</sup>. Algunos de estos ejemplos son los mencionados en la siguiente tabla (tabla 1)<sup>2</sup>.

**Tabla 1.** Otros genes implicados en variantes fenotípicas de poliquistosis.

Gen	Fenotipo
SEC63	PQHAD, quistes renales
SEC61A	Enf. Tubulointersticial autosómica dominante, quistes glomerulares
SEC61B	PQHAD, quistes renales
PRKCSH	PQHAD, quistes renales.
ALG8	PQHAD, PQRAD
ALG9	Quistes renales y hepáticos
PMM2	PQRAD, quistes renales.

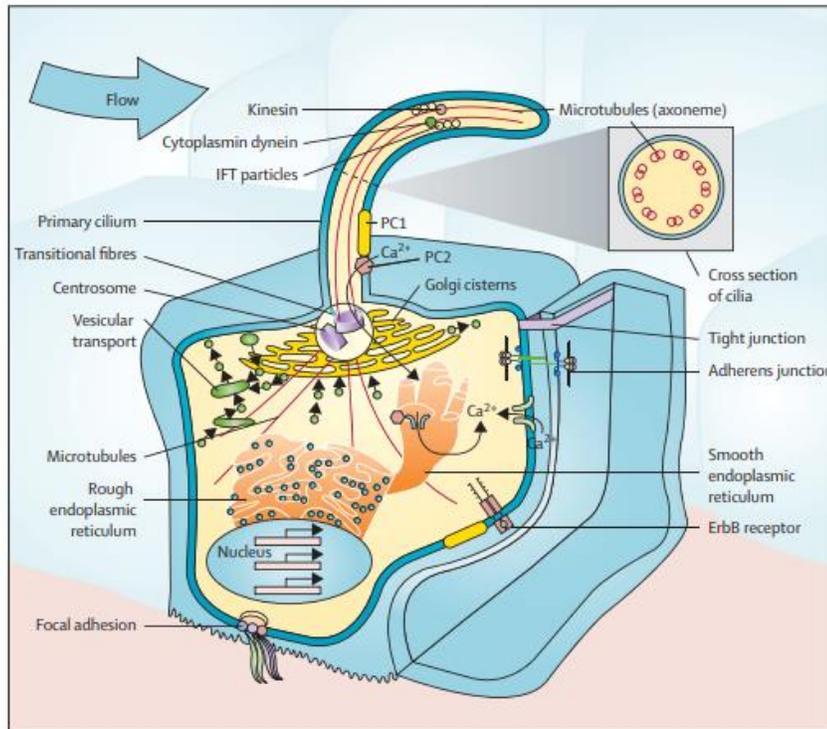
#### **1.4 Patogenia:**

Los quistes son dilataciones focales y diverticulares que se forman a partir de túbulos renales<sup>8</sup>. La mayoría de los quistes provienen del túbulo colector, si bien podrían formarse a lo largo de cualquier segmento de la nefrona<sup>8</sup>.

Los defectos estructurales y funcionales de los cilios primarios del epitelio tubular determinan un papel fundamental en la patogenia de la enfermedad y la formación de los quistes<sup>8</sup>. El cilio primario es una estructura piliforme que se proyecta hacia la luz del túbulo y desempeña un papel sensorial<sup>8</sup> (figura 1). Es una estructura esencial para el mantenimiento de la diferenciación celular<sup>8</sup>. Están implicados en una gran variedad de vías de señalización morfogénicas, incluida la sensación mecánica mediada por canales de calcio<sup>8</sup>. Tanto la PC1 como la PC2 son proteínas que se encuentran ubicadas en los cilios primarios<sup>8</sup>. PC1 es una glicoproteína, de 460 kDa y 4303 aminoácidos<sup>8</sup>, que tiene la estructura de un receptor o molécula de adhesión y está compuesta por un gran sector extracelular N-terminal, 11 dominios transmembrana y una región C-terminal intracelular<sup>8</sup>.

El extremo extracelular tiene función en la unión entre proteínas, células y señalización célula-matriz<sup>8</sup>. La PC1 es capaz de unirse a otras estructuras, y desencadenar una respuesta celular a través de la fosforilación<sup>15</sup>. PC2, de 110 kDa, es un canal catiónico no selectivo, con elevada permeabilidad al calcio<sup>8</sup>. Forman un complejo que actúa como mecanorreceptor, cuyo papel principal sería la regulación de calcio intracelular<sup>8</sup>. Este complejo de policistinas percibe la estimulación mecánica y la traduce en una entrada de calcio en la célula a través de los canales catiónicos inespecíficos formados por la policistina 2<sup>8</sup>. Esta entrada de calcio desencadena una mayor liberación de calcio por el retículo endoplásmico<sup>8</sup>. En células sin alteraciones, el calcio intracelular limita la acumulación de adenosin monofosfato cíclico (AMPC), inhibiendo la adenililciclase 6 y activando la fosfodiesterasa1<sup>8</sup>. Cuando se altera la homeostasis del calcio intracelular, y este disminuye, los niveles de AMPC intracelular aumentan, y estimulan la secreción de cloruro y líquido<sup>10</sup>. En condiciones normales, el AMPC estimula la protein quinasa activada por mitógeno y quinasa regulada extracelularmente (*MAPK/ERK*), la cual inhibe la proliferación celular en células normales, pero en la PQRAD, estimula dicha proliferación<sup>10</sup>. La explicación de esta distinta respuesta se encuentra en la concentración de calcio intracelular, y es reproducible en otras células disminuyendo el calcio intracelular<sup>10</sup>. Otra vía de señalización implicada en la proliferación celular en la PQRAD es la vía de señalización mTOR<sup>5,16</sup>. En condiciones normales, la PC1 suprime la actividad proliferativa de mTOR<sup>5</sup>. En la PQRAD hay un malfuncionamiento de PC1, y una fosforilación aberrante de la vía de señalización de mTOR<sup>16</sup>. Esto lleva a una actividad excesiva de esta vía, conduciendo a una mayor actividad proliferativa en los quistes<sup>16</sup>. Se

dice que es un componente más, aunque por sí solo no es suficiente para producir quistes renales<sup>16</sup>.



**Figura 1.** Estructura del cilio. Extraído de Torres VE, Harris PC, Pirson Y. Autosomal dominant polycystic kidney disease. Lancet. 2007. 14;369(9569):1287-1301<sup>10</sup>.

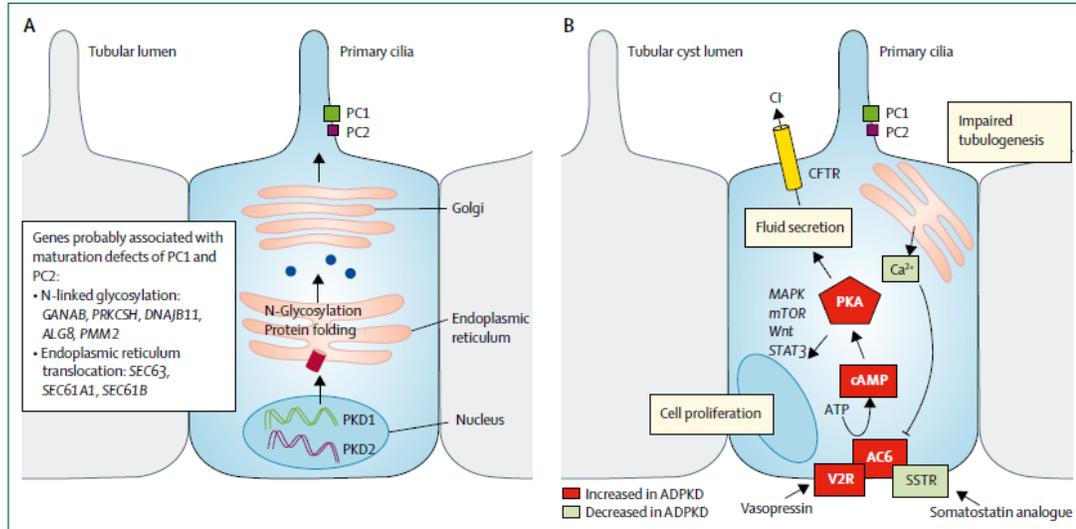
La disminución de una de las dos polycistinas produce un cambio fenotípico, que se caracteriza por la incapacidad de mantener la polaridad celular, expresión de un fenotipo secretorio, aumento de la tasa de proliferación y de la apoptosis, y la remodelación de la matriz extracelular<sup>8</sup> (Figura 2). Se forma, un fenotipo secretor, que es lo que llevará a la formación definitiva de quistes<sup>8</sup>. Este cambio fenotípico consiste en que los complejos  $\text{Na}^+$ - $\text{K}^+$  ATPasa pasan a estar en posición apical (luz), lo que provoca que el agua y los solutos fluyan hacia la cavidad quística, contribuyendo al llenado del quiste<sup>8</sup>. Los defectos moleculares en los complejos  $\text{Na}^+$ - $\text{K}^+$  ATPasa, más concretamente en sus subunidades  $\alpha$  y  $\beta$ ,

son los que parecen determinar el emplazamiento erróneo de estas bombas en la membrana apical<sup>5</sup>.

Desde hace décadas se sabe que la vasopresina contribuye ampliamente a la patogenia de la enfermedad<sup>17</sup>. En modelos animales, la inhibición de este receptor con antagonistas del mismo inhibió la cistogénesis<sup>17</sup>. Cuando la vasopresina se une a su receptor V2 (V2R) en las células epiteliales del túbulo colector, se estimula la producción de AMPc<sup>18</sup>. Un aumento de los niveles circulantes de vasopresina, por tanto, contribuye al aumento de AMPc<sup>10</sup>. Ello llevará a la proliferación celular en los quistes renales, contribuyendo a su aumento en número y tamaño<sup>10,18</sup>. También estimula la secreción de líquido hacia estos<sup>18</sup>. Al inhibir dicho receptor, se desregula la señalización de AMPc, impidiendo la proliferación celular y la secreción de fluido mediada por canales de cloro<sup>17</sup>. La inhibición de este receptor se acompaña de disminución de la fosforilación de kinasa regulada por señales extracelulares, y una marcada reducción en el peso renal, y volúmenes de quistes renales y fibrosis<sup>17</sup>. La arginina vasopresina es un potente modulador de la cistogénesis, y dado que el ser humano está bajo influencia de la vasopresina la mayor parte del día, las células epiteliales de los pacientes con PQRAD están persistentemente estimuladas para proliferar<sup>19</sup>, favoreciendo la formación quística y la secreción de fluido<sup>17</sup>. Por este motivo, una teórica inhibición de la vasopresina podría servir para controlar la progresión de la enfermedad<sup>17</sup>. Además de farmacológicamente, a lo largo del tiempo se ha tratado de inhibir esta hormona con hidratación abundante y otras medidas, como se explicará más adelante.

El Factor de Crecimiento Epitelial (EGF) juega un papel importante en el crecimiento de los quistes<sup>5</sup>. Las células epiteliales de los quistes de los pacientes con PQRAD son muy susceptibles al estímulo de proliferación de EGF<sup>5</sup>. Además, el fluido de los quistes contiene EGF, que es secretado a la luz en cantidad suficiente para inducir proliferación<sup>5</sup>. La sobreexpresión y anormal localización de los receptores de EGF en la superficie apical de los quistes genera un ciclo de estimulación autocrino-paracrino de proliferación de los mismos<sup>5,20</sup>.

En la poliquistosis, la apoptosis persiste de forma anormal y destruye el parénquima renal, mientras que aumenta la proliferación de las células epiteliales de los quistes, acompañado de una secreción de fluido exagerada<sup>5</sup>. Los mecanismos moleculares responsables son los ya mencionados: alteración de la homeostasis del calcio intracelular, activación del AMPc, mTOR y otros mecanismos de señalización intracelular.



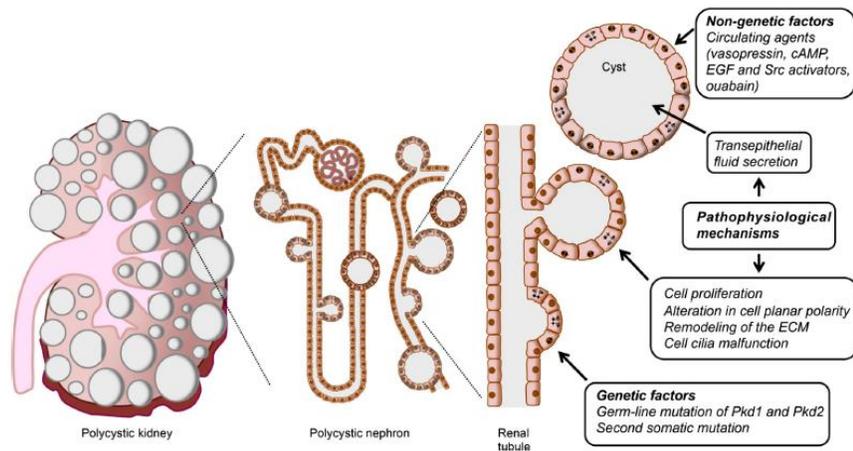
**Figura 2.** Mecanismos intracelulares implicados en la formación del quiste. Extraído de Corne- Le Gall E, Alam A, Perrone RD. Autosomal Dominant polycystic kidney disease. Lancet. 2019 Mar 2;393(10174):919-935<sup>2</sup>.

Las células parcialmente desdiferenciadas causan una expansión de la pared del túbulo<sup>19</sup>. El segmento que se expande se separa de la pared tubular, quedando como un saco aislado lleno de fluido secretado por el epitelio (figura 3)<sup>19</sup>. Cuando el quiste se separa del túbulo, y no antes, el fluido secretado contribuye sustancialmente a la acumulación de líquido en el quiste<sup>19</sup>. Sin embargo, es la proliferación celular, y no la acumulación de líquido, el elemento principal que determina la rapidez de expansión de los quistes<sup>19</sup>.

La comprensión por parte de los quistes de estructuras adyacentes también va a favorecer la destrucción del tejido y la velocidad con la que crecen los quistes<sup>9</sup>. Este proceso va a venir marcado principalmente por la isquemia que se produce al comprimir estructuras vasculares adyacentes al quiste<sup>9</sup>. El crecimiento del quiste desplaza y destruye el tejido renal normal, culminando en fibrosis y desestructuración de la arquitectura renal<sup>9</sup>.

La formación de quistes va a ser resultado de un proceso marcado por varios pasos. El primero, comienza con la herencia genética o mutación espontánea de los genes PKD1 ó PKD2. El segundo paso vendría dado por una mutación somática del alelo normal ADPKD o por un proceso activo que cause transformación focal de las células del epitelio renal tubular hacia un fenotipo proliferativo.

El tamaño renal definitivo, vendrá dado por la velocidad de formación de los quistes, el número total de quistes, y la tasa de crecimiento celular en los quistes<sup>19</sup>. El número de quistes es importante, y de hecho en pacientes con mutación en PKD1 se cuentan un 64% más de quistes que los encontrados en PKD2, pero la morbilidad de la enfermedad viene dada por el poder de proliferación celular, que es lo que está directamente relacionado con el crecimiento de los quistes<sup>19</sup>. No todos los quistes se inician en el mismo tiempo, ni crecen a la misma velocidad<sup>19</sup>. En cualquier paciente poliquístico se encontrarán quistes grandes y otros más pequeños, que se habrán diferenciado del túbulo celular en distintos momentos evolutivos, y habrán crecido a distinta velocidad<sup>19</sup>. A pesar de esto, cada quiste sí parece mantener una velocidad de crecimiento constante para sí mismo, una vez iniciado el proceso de proliferación celular<sup>19</sup>.



**Figura 3.** Formación de quistes. Extraído de Blanco G, Wallace DP. Novel role of ouabain as a cystogenic factor in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2013; 305(6):F797–812<sup>21</sup>.

En resumen, la formación de quistes se caracteriza por anomalías en la proliferación y polaridad celular, secreción de líquido, y formación de matriz extracelular<sup>21</sup>, que resulta en una alteración de la barrera de filtración, disminuyendo la reabsorción tubular y regulación de proteínas a este nivel, y secreción de marcadores inflamatorios y moleculares que, teóricamente, podrían ser detectados en la orina<sup>22</sup>.

### **1.5 Manifestaciones Clínicas:**

Muchas de las manifestaciones clínicas de la PQRAD están directamente relacionadas con el desarrollo y crecimiento de los quistes<sup>23</sup>. Las manifestaciones clínicas más típicas de la PQRAD son la HTA, infecciones del tracto urinario, defectos en la concentración de orina, infección y rotura de quistes, con dolor y hematuria, anomalías de la pared vascular que desencadenan aneurismas intracraneales y de aorta, valvulares, y quistes en otros órganos, fundamentalmente el hígado y páncreas<sup>3,7,8</sup>. Finalmente, progresa a ERCT<sup>1,2</sup>.

- **Enfermedad renal crónica:** esta entidad comienza en estadios iniciales de la vida, pero al inicio de esta, se produce una hiperfiltración compensatoria de los segmentos no afectados, y por ello el declive de la función renal y progresión a ERCT no se da hasta fases avanzadas de la enfermedad<sup>1,2,10,12</sup>. Sin embargo, la progresión a ERC es una evolución universal en esta patología<sup>2,12,23</sup>. La velocidad de declive se encuentra en, aproximadamente, una caída del filtrado glomerular de 5 ml/min al año<sup>23</sup>. Esto lleva a que los pacientes desarrollen grandes tamaños y volúmenes renales, varias veces superior a lo normal, antes de que la enfermedad tenga repercusión analítica sobre la función renal<sup>23</sup>. Se producen cambios en la arquitectura renal, con desestructuración del parénquima, a lo largo de más de 40 años de evolución, de forma silente a nivel analítico<sup>23</sup>.

Como se ha mencionado anteriormente, la progresión a ERCT es diferente según el gen mutado<sup>2,5,14</sup>. Si la mutación está en el gen PKD1, y especialmente si esta es truncante, la enfermedad tiene una progresión más rápida, y el inicio de TRS es más precoz, que si el gen afectado es PKD2<sup>2,5</sup>.

- **Hipertensión arterial:** La HTA, definida como presión arterial (PA) superior a 140/90 mmHg, en la PQRAD puede ser la primera manifestación de la enfermedad, ocurriendo mucho antes de la disminución del filtrado glomerular y declive de función renal<sup>10</sup>. Puede encontrarse en alrededor del 50% de los pacientes entre 20 y 34 años, y aumenta hasta una cifra cercana al 100% de estos pacientes cuando progresan a ERCT<sup>10</sup>. El desarrollo de hipertensión en la PQRAD se acompaña de una reducción en el flujo sanguíneo renal, incremento de la fracción de filtración, manejo

anormal renal del sodio y remodelado de la vasculatura renal<sup>10</sup>. El desarrollo temprano de HTA aumentará la incidencia de sus complicaciones y reducirá la edad media a la que aparecerán, siendo frecuente encontrar hipertrofia ventricular izquierda en estos pacientes<sup>24</sup>.

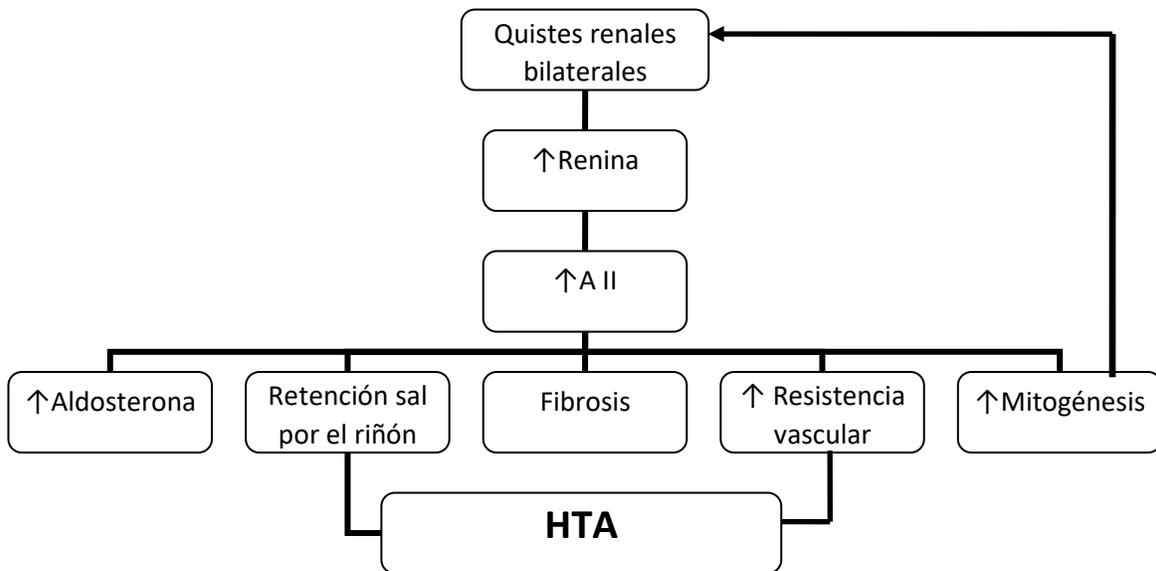
Viene condicionada por un aumento de la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona<sup>25, 26</sup> (Figura 4). La expansión de los quistes puede provocar isquemia y necrosis local, lo que se traduce en un aumento de la renina<sup>10</sup>. También se dice que las células epiteliales que recubren los quistes tienen la capacidad de liberar renina, hecho avalado por el análisis del quiste que demuestran aumento de renina en el líquido cístico<sup>27</sup>. La disrupción primaria de la función de la policistina en la vasculatura también tiene un papel en el desarrollo temprano de HTA y remodelado vascular renal<sup>10</sup>.

El grado de HTA temprana varía según el grado de cambios estructurales<sup>24</sup>. Pacientes con valores normales de creatinina sérica con presión sanguínea elevada tienden a tener un volumen quístico total mayor que aquellos que son normotensos<sup>24</sup>.

En el consorcio para estudios de imagen radiológica de Enfermedad poliquística renal, estudio CRISP por sus siglas en inglés (Consortium for Radiologic Imaging Studies of Polycystic Kidney Disease) el 62% de los pacientes reclutados eran hipertensos<sup>6, 23</sup>. Se observó que los pacientes hipertensos eran más añosos, con filtrados glomerular estimados más reducidos y con mayores concentraciones de

excreción urinaria de albúmina, que los pacientes no hipertensos<sup>23</sup>. Además, presentaban Volumen Renal Total (VRT), volumen cístico y volumen no cístico mayor que los pacientes normotensos<sup>23</sup>. El VRT de los pacientes reclutados para el estudio CRISP era 4 veces más grande que el VRT de la población general, y, además, se relacionaba de forma inversamente proporcional al filtrado glomerular estimado<sup>23</sup>.

La HTA juega un papel importante en la morbilidad de la PQRAD, ya que contribuirá al desarrollo de hipertrofia ventricular y disfunción diastólica<sup>10</sup>.



**Figura 4.** Patología de la HTA en la PQRAD. Extraído de Fraile Gómez P. Análisis Clínico y Genético (PKD2) de la Poliquistosis Renal Autosómica Dominante [Tesis doctoral]. Salamanca: Universidad de Salamanca. 2008<sup>5</sup>.

- **Defectos de la concentración de la orina:** Los defectos en concentración de la orina son comunes incluso en estadios iniciales de la enfermedad<sup>10</sup>. Su origen está en que

se produce una alteración de la arquitectura medular secundaria a la formación de los quistes<sup>10</sup>. Esto lleva a una alteración del gradiente medular de urea, repercutiendo de esta forma en la capacidad de concentración urinaria<sup>18</sup>. Si bien la concentración de vasopresina plasmática se encuentra elevada, el defecto de la concentración de la orina es resistente a la acción de la hormona<sup>10</sup>. En modelos animales, no se explica este hecho por la reducción del AMPc o por expresión de genes asociados a la concentración de la orina<sup>10</sup>. Se ha sugerido que el defecto podría estar originado en la translocación defectuosa de la acuaporina 2 a la parte apical de la membrana<sup>10</sup>. En diversos estudios, se ha postulado que el defecto en la concentración de la orina, unido a la elevación de vasopresina plasmática, contribuyen a la cistogénesis<sup>10</sup>. Ambas alteraciones conducen, así mismo, a la hiperfiltración glomerular y al desarrollo de HTA y progresión de la ERC<sup>10</sup>. Por otra parte, hay un defecto medular en la función de retener amonio y transferirlo a la orina, y ello puede contribuir a los bajos valores de pH urinario, de concentración de citrato en orina y predisponer a la formación de litiasis<sup>10</sup>.

- **Dolor:** Es el síntoma más frecuente de la PQRAD, referido por el 60% de los pacientes adultos<sup>10</sup>. El dolor agudo puede estar relacionado con hemorragias de los quistes, litiasis, e infecciones del tracto urinario y de los quistes<sup>10</sup>. También se identifica con frecuencia la presencia de dolor crónico, muchas veces sin concluir una causa objetivable, más allá del propio crecimiento renal con distensión de la cápsula o tracción del pedículo<sup>10</sup>. El factor de crecimiento endotelial vascular producido en el epitelio de los quistes puede promover la angiogénesis, hemorragia hacia dentro del

quiste, y macrohematuria<sup>10</sup>. Se cree que la frecuencia de estos episodios está infraestimada ya que el 90% de los pacientes con PQRAD presenta quistes hiperdensos en Tomografía Computerizada (TC), o hiperintensos en secuencias T1 de la Resonancia Magnética (RM), indicativo de sangrado intraquístico<sup>10</sup>. Si los síntomas duran más de una semana o el primer episodio ocurre a una edad superior a los 50 años, se deben realizar exploraciones complementarias para descartar neoplasias<sup>10,12</sup>.

- **Litiasis:** de un 20 a un 25% de los pacientes con PQRAD sufren a lo largo de su vida algún episodio de litiasis renales<sup>3,10</sup>. Estas suelen estar compuestas por ácido úrico (un 50% aproximadamente<sup>3</sup>) u oxalato cálcico<sup>3</sup>. Los factores metabólicos incluidos en la patogenia son la excreción reducida de amonio, pH urinario bajo, y concentración baja de citrato urinario<sup>10</sup>. Es menos frecuente, que su formación esté influenciada por hipercalciuria o hiperuricosuria<sup>3</sup>. Se estableció como hipótesis que en su formación influyese el volumen renal incrementado, pero en el estudio CRISP no se pudo demostrar esta relación<sup>3</sup>. Establecer el diagnóstico por ecografía es difícil debido a la presencia de gran número de quistes renales y a la calcificación de dichos quistes<sup>3,10</sup>. La urografía intravenosa puede detectar la mayoría de las litiasis y el TC es más sensible para el diagnóstico de litiasis pequeñas o radiotransparentes<sup>10</sup>.
- **Infecciones del tracto urinario:** al igual que en la población general, las infecciones del tracto urinario son más frecuentes en mujeres que en hombres<sup>10</sup>. La mayoría de las infecciones están causadas por Enterobacterias<sup>10</sup>. Estas infecciones son causadas como consecuencia del estasis urinario en los quistes<sup>10</sup>.

- **Hematuria:** la hematuria, bien sea macroscópica o microscópica, se presenta en aproximadamente el 35 al 50% de los pacientes<sup>3</sup>. Es habitual encontrar episodios de macrohematuria, que pueden representar la rotura de un quiste<sup>3</sup>. Estos episodios suelen ocurrir antes de la pérdida de la función renal, e incluso pueden ser el primer síntoma con el que se manifieste la enfermedad<sup>3</sup>. Como indicamos, es habitual que haya un factor precipitante, como la rotura de un quiste, o infección del tracto urinario<sup>3</sup>. Los episodios de macrohematuria se asocian a una rápida progresión de la enfermedad<sup>3</sup>. Pueden darse episodios recurrentes. También puede suceder que la hemorragia sea intraquística, y en este caso el síntoma principal será el dolor, más que hematuria, ya que muchos quistes no se comunican con el sistema colector<sup>3</sup>. Rara vez, se han reportado episodios de hematuria de semanas de evolución<sup>3</sup>. Episodios de macrohematuria son más frecuentes cuanto más grande sean los riñones (especialmente en aquellos que superan los 15 cm), en presencia de hipertensión, o a mayores concentraciones de creatinina plasmática<sup>3</sup>. Otras causas de hematuria son la presencia de litiasis, aunque habitualmente es microscópica, y se resuelve con la expulsión de la piedra<sup>3</sup>. Si la hematuria se prolonga en el tiempo, especialmente en aquellos pacientes mayores de 50 años, se debe descartar la presencia de un tumor subyacente, bien sea renal o bien sea de vejiga o próstata<sup>3</sup>.
- **Proteinuria:** no se considera una característica habitual o definitoria de la PQRAD<sup>3</sup>. La proteinuria no es una alteración típica de la PQRAD, y su aparición y aumento deberían poner en sospecha de alguna otra patología concomitante<sup>28</sup>. En algunos estudios, se observa proteinuria de más de 300 mg en 24 horas en menos del 20%

de los pacientes con PQRAD<sup>28</sup>. Conforme progresa la enfermedad, es más habitual encontrar niveles aumentados de proteinuria, probablemente en el contexto de hiperfiltración<sup>28</sup>. Proteinuria en rango nefrótico, o síndrome nefrótico completo, es raramente achacable a la enfermedad, y suele reflejar una enfermedad glomerular superpuesta<sup>3,28</sup>.

- **Carcinoma renal:** la incidencia de cáncer renal en los pacientes con PQRAD no es mayor que en la población general, pero los quistes pueden malignizar<sup>10</sup>. Como se ha mencionado anteriormente, puede ser una causa de dolor agudo o subagudo<sup>10</sup>. Si se identifica una masa sólida en la ecografía, calcificaciones moteadas en el TC, trombosis regional o adenopatías, debería hacerse un despistaje de tumor<sup>10</sup>. Los pacientes que presentan carcinoma de células renales suelen presentarse con fiebre, anorexia, cansancio y pérdida de peso<sup>10</sup>. El diagnóstico puede resultar complicado ya que hallazgos como masas en flanco, hematuria o la presencia de quistes complicados (por sangrado intraquístico) son comunes en estos pacientes en ausencia de malignidad<sup>3</sup>. Los tumores se presentan habitualmente de forma bilateral, multicéntrica y/o de tipo sarcomatoide<sup>3,10</sup>. Cuando se sospeche, se deberá realizar una aspiración percutánea y un examen citológico<sup>3,10</sup>.
- **Anemia:** las células intersticiales adyacentes a la pared de los quistes pueden producir eritropoyetina<sup>3</sup>. Esto hace que la concentración de eritropoyetina plasmática en pacientes con ERC avanzada secundaria a PQRAD sea hasta el doble que en pacientes con ERC secundaria a otras causas<sup>3</sup>.

## **1.6 Manifestaciones clínicas extrarrenales:**

En el contexto de un defecto generalizado en la diferenciación de la célula epitelial y de la función de la matriz extracelular se producen defectos a otros niveles, sobre todo a nivel hepático, pancreático, o de la pared vascular<sup>29</sup>.

- **Quistes hepáticos:** son la manifestación extrarrenal más frecuente<sup>1</sup>. La poliquistosis hepática se define como la presencia de al menos 20 quistes hepáticos<sup>1</sup>. Los principales factores de riesgo para el desarrollo de quistes hepáticos son la edad, sexo (mujeres jóvenes), múltiples embarazos, toma de estrógenos, terapia hormonal sustitutiva o anticonceptivos<sup>1</sup>. La prevalencia de quistes hepáticos se incrementa con la edad<sup>29</sup>. Aproximadamente la prevalencia ronda el 10-20% en menores de 30 años, y se aumenta hasta el 50 a 70% por encima de 60 años<sup>29</sup>. La RM es el método más sensible para la detección de quistes pequeños<sup>29</sup>. El desarrollo de los quistes a nivel renal y hepático no está bien correlacionado, lo que manifiesta que además de las mutaciones, otros factores influyen para el desarrollo de los quistes en cada órgano<sup>29</sup>. En los pacientes con PQRAD, no se asoció el genotipo a la gravedad de crecimiento de los quistes hepáticos<sup>29</sup>. Los quistes hepáticos, son distintos en la Poliquistosis Hepato-Renal Autosómica Dominante (PQHRAD) y en la PQHAD. Los pacientes con PQHAD no presentan quistes renales, o los presentan en un número bajo<sup>29</sup>.

La mayoría de pacientes con quistes hepáticos permanecen asintomáticos, con función hepática conservada<sup>29</sup>. Algunos desarrollan dolor como principal síntoma, que puede llegar a requerir de descompresión quística si persiste o es

grave, o infección quística<sup>29</sup>. Las alteraciones analíticas más comunes son elevación de fosfatasa alcalina y gamma glutamil transpeptidasa (GGT)<sup>1</sup>. Los niveles de bilirrubina total (BT) suelen estar normalizados, aunque podrían alterarse si hubiese compresión extrínseca de la vía biliar<sup>1</sup>. Para el diagnóstico de infección, se puede usar imagen radionuclear, o más recientemente, tomografía con emisión de positrones F-fluorodeoxiglucosa<sup>29</sup>. El marcador tumoral Cancer Antigen 19.9 (Ca 19.9) se ha propuesto como marcador de infección, ya que sus niveles se incrementan en esta condición clínica, y descienden tras la resolución del cuadro<sup>1</sup>. Los microorganismos más frecuentemente implicados son las enterobacterias gram-negativas<sup>1</sup>.

- **Aneurismas cerebrales:** la complicación más grave de la enfermedad poliquística es la rotura de un aneurisma cerebral, con el consecuente sangrado intracerebral o subaracnoideo<sup>29</sup>. La prevalencia de estos aneurismas es del 5% en los jóvenes adultos, pero se incrementa hasta el 20% en aquellos pacientes de 60 o más años<sup>29</sup>. Los pacientes con historia familiar tienen mayor riesgo de presentar estos aneurismas<sup>29</sup>. El tipo de mutación podría influir en la aparición de los mismos<sup>29</sup>. La rotura del aneurisma ocurre habitualmente en aquellos que son más grandes, frecuentemente antes de los 50 años y con HTA mal controlada<sup>29</sup>. La forma habitual de presentación es el dolor de cabeza grave y agudo, asociado a náuseas y vómitos<sup>29</sup>. Para preservar la función neurológica, es esencial una evaluación inmediata<sup>29</sup>. Puede ser de gran ayuda la identificación, previa a la ruptura, de síntomas que se manifiesten por un subyacente cambio en el aneurisma<sup>29</sup>. Estos síntomas precoces

podrían manifestarse como cefalea, como signo incluso de pequeños sangrados (llamados sangrados centinela)<sup>29</sup>. El riesgo de ruptura de pequeños aneurismas, inferiores a 7 mm, es bajo<sup>29</sup>. El cribado sistemático de aneurismas en población con PQRAD no está bien establecido<sup>29</sup>. Se recomienda realizarlo en pacientes de alto riesgo, definidos como aquellos con roturas previas, historia familiar de sangrado intracerebral o aneurisma intracraneal, síntomas de alarma, profesiones de alto riesgo en las que la pérdida de conciencia puede poner en riesgo la vida del paciente o de otras personas, o previo a cirugías que es frecuente que se asocien a cambios hemodinámicos con HTA<sup>29</sup>. En algunos centros incluso se realiza un cribado en pacientes que se van a someter a trasplante renal<sup>29</sup>. También es recomendable en aquellos pacientes que requieran anticoagulación crónica<sup>29</sup>. Se desaconseja el cribado en pacientes menores de 18 años, ya que la presentación de un aneurisma roto en esta franja de edad es extremadamente infrecuente<sup>29</sup>. Sin embargo, todas estas recomendaciones están basadas en opiniones de expertos, y no se dispone de estudios randomizados y controlados que apoyen estas afirmaciones<sup>29</sup>. En los pacientes que inicialmente presentan estudios radiológicos negativos, pero con historia familiar positiva, una medida razonable de seguimiento podría ser reevaluar a los 5 años<sup>29</sup>. Si inicialmente presentan estudios de imagen negativos, y además no tienen historia familiar, el rol de continuar realizando pruebas de imagen no está claro<sup>29</sup>. Para el estudio de imagen, el método preferido es la RM con gadolinio, o TC de alta resolución<sup>29</sup>. Ambos métodos tienen una alta sensibilidad y especificidad para detectar aneurismas de 3 a 5 mm<sup>29</sup>. La angiografía cerebral es un

método invasivo con riesgo incrementado de sangrado cerebral<sup>29</sup>, por lo que se desaconseja inicialmente.

Los pacientes con aneurismas conocidos y no rotos deben ser instruidos para evitar la HTA, fumar, consumo de alcohol, drogas ilegales, medicación estimulante, o maniobras de Valsalva<sup>29</sup>.

En aquellos pacientes que presenten aneurismas que no requieran intervención inmediata, se sugiere monitorización con RM o TC anualmente, durante 2 ó 3 años, y cada 2 ó 3 años posteriormente si permanece estable clínica y radiológicamente<sup>29</sup>.

Si un paciente con aneurisma conocido presenta indicación de anticoagulación, no está claro que la warfarina incremente el riesgo de sangrado, pero si se produjese una ruptura, se sabe que la anticoagulación incrementa la gravedad del mismo<sup>29</sup>.

- **Quistes pancreáticos:** ocurren en el 7 al 36% de los pacientes<sup>29</sup>. Se ha demostrado en modelos animales que están relacionados tanto con el gen PKD1 como con el gen PKD2<sup>29</sup>. Se han reportado asociaciones con neoplasia mucinosa intraductal papilar<sup>29</sup>.
- **Enfermedad cardíaca:** se detectan anomalías valvulares de significancia incierta en un 25 a 30% de los pacientes<sup>29</sup>. La anomalía más común incluye prolapso leve de la válvula mitral o regurgitación aórtica<sup>29</sup>. También se identifican lesiones mitrales o regurgitación tricúspide<sup>29</sup>. Estas anomalías tienen que ver con la disfunción a nivel de la formación de colágeno y/o matriz extracelular<sup>29</sup>. La mayoría de los pacientes permanecen asintomáticos y la incidencia de soplos audibles es sustancialmente menor que las anomalías encontradas en la ultrasonografía<sup>29</sup>.

Aun así, en algunos casos, las lesiones podrían progresar a lo largo del tiempo, y requerir reemplazo valvular<sup>29</sup>.

La PQRAD se asocia también a aneurismas coronarios, aunque la disección de la arteria coronaria se ha descrito en casos aislados<sup>29</sup>. Sin embargo, podría haber una frecuencia incrementada de derrames pericárdicos, asintomáticos<sup>29</sup>. Son bien tolerados, de forma habitual<sup>29</sup>. Otras miocardiopatías, como las dilatadas o hipertrófica, coexisten más frecuentemente de lo esperado en la población general<sup>29</sup>. Sin embargo, no se recomienda realizar ecocardiogramas de cribado general<sup>29</sup>.

- **Divertículos y hernias:** los pacientes con PQRAD presentan una frecuencia incrementada de divertículos colónicos, y hernias inguinales y en la pared abdominal<sup>29</sup>. Los divertículos colónicos se manifiestan con dolor abdominal, que puede resultar un reto diagnóstico, al ser difícil de distinguir de aquel dolor inducido por los quistes renales<sup>29</sup>. También se presentan con diarrea o positividad en sangre oculta en heces<sup>29</sup>. La incidencia de complicaciones relacionadas, como perforación colónica, es mayor que en la población no poliquística que presenta divertículos, e incluso puede incrementarse tras el trasplante renal<sup>29</sup>. Los divertículos en el duodeno, que se presentan con náusea, vómitos, dolor abdominal, malabsorción u obstrucción del tracto biliar o pancreático también se relacionan con población con PQRAD<sup>29</sup>. Las hernias de la pared abdominal se presentan con incidencia superior que en pacientes con otras causas de ERCT, especialmente en aquellos pacientes que se someten a diálisis peritoneal continua ambulatoria<sup>29</sup>. La etiología de las

hernias suele estar en relación con la compresión continua de la pared abdominal por parte de los quistes, facilitando la debilidad de la misma<sup>1</sup>.

- **Aneurismas de aorta abdominal:** históricamente se han definido con mayor frecuencia en la población poliquística por alteraciones en la pared vascular, en la lámina elástica interna<sup>29</sup>. Sin embargo, la evidencia disponible no ha sido capaz de demostrar la relación de causalidad<sup>29</sup>.
- **Alteraciones de aparato reproductor:** los quistes en las vesículas seminales están presentes en el 40% de los pacientes varones con PQRAD<sup>29</sup>. Raramente causan infertilidad, pero los pacientes con PQRAD pueden presentar defectos en la motilidad de los espermatozoides, que sí podrían provocar infertilidad<sup>29</sup>. La incidencia de quistes prostáticos, testiculares o epididimarios no está aumentada<sup>29</sup>. No parece haber mayor riesgo de quistes ováricos entre las mujeres con PQRAD<sup>29</sup>.
- **Quistes en la membrana aracnoidea:** presentes en un 8% de los pacientes, son habitualmente asintomáticos<sup>29</sup>. Podrían incrementar el riesgo de hematoma subdural<sup>29</sup>.
- **Divertículos en la membrana meníngea:** pueden ocurrir con mayor frecuencia que en la población general, pero son asintomáticos y rara vez producen hipotensión intracraneal por fuga de fluido cerebroespinal<sup>29</sup>.
- **Bronquiectasias:** un estudio reciente que incluyó revisiones de TC reveló 3 veces más prevalencia de bronquiectasias que en la población de control<sup>30</sup>.

## **1.7 Diagnóstico:**

Para el diagnóstico es fundamental valerse de **técnicas de imagen**<sup>2,11</sup>, como la ecografía, por su disponibilidad, bajo coste y ser no invasiva<sup>2,11</sup>. Se verán riñones aumentados de tamaño, con quistes de tamaño superior a 1-1.5 cm<sup>2,11</sup>. La ecografía es el método más usado en la práctica clínica habitual, por su disponibilidad, eficiencia y alta sensibilidad<sup>7</sup>. La TC es más sensible, pero dada su elevada radiación y alto coste es el método menos utilizado<sup>2,11</sup>. La RM es también más sensible que la ecografía, y nos aporta información adicional, relevante para conocer mejor el pronóstico del desarrollo de la enfermedad en cada paciente, como es el VRT<sup>10,31,32</sup>. La RM y la TC son capaces de detectar quistes de hasta 3-5 mm de tamaño<sup>33</sup>.

Para el diagnóstico ecográfico de PQRAD se pueden usar los criterios de Ravine<sup>34</sup>, para pacientes con riesgo de mutación en PKD1, expresados en la siguiente tabla (tabla 2)<sup>7,11</sup>:

**Tabla 2** Criterios ecográficos de Ravine para pacientes en riesgo de mutación.

<b>Criterios diagnósticos ecográficos de Ravine para pacientes en riesgo de mutación.</b>			
Edad	Criterios diagnósticos	Sensibilidad	Especificidad
15-29 años	2 quistes (uni o bilaterales)	96%	100%
30-59 años	2 quistes en cada riñón	100%	100%
>60 años	4 ó más quistes en cada riñón	100%	100%

También se podrían usar los criterios de Pei<sup>35</sup>, para pacientes con genotipo desconocido e historia familiar positiva, según los cuales deberían cumplirse alguno de los supuestos recogidos en la siguiente tabla (tabla 3):

**Tabla 3.** Criterios diagnósticos de Pei o Ravine modificados.

Criterios de Pei para pacientes con PQRAD con genotipo desconocido e historia familiar positiva			
Edad	Criterio diagnóstico	Sensibilidad	Especificidad
15 a 39 años.	Tres o más quistes renales (unilaterales o bilaterales)	81%	100%
40 a 59 años.	Dos o más quistes en cada riñón	96%	98%

La presencia de menos de 2 quistes renales ofrece un valor predictivo negativo del 100% y puede considerarse suficiente para descartar la enfermedad en personas en riesgo de más de 40 años<sup>9</sup>. El 92% de los clínicos usan la ecografía como método diagnóstico para la PQRAD<sup>9</sup>.

El estudio de imagen, con propósito diagnóstico, se debe hacer también con objetivo de ver el estadio de la patología, de cara a conocer las posibilidad de rápida progresión, establecer un estadio de la clasificación de la Clínica Mayo, como se especificará más adelante, y evaluar la necesidad de recibir tratamiento dirigido<sup>4</sup>.

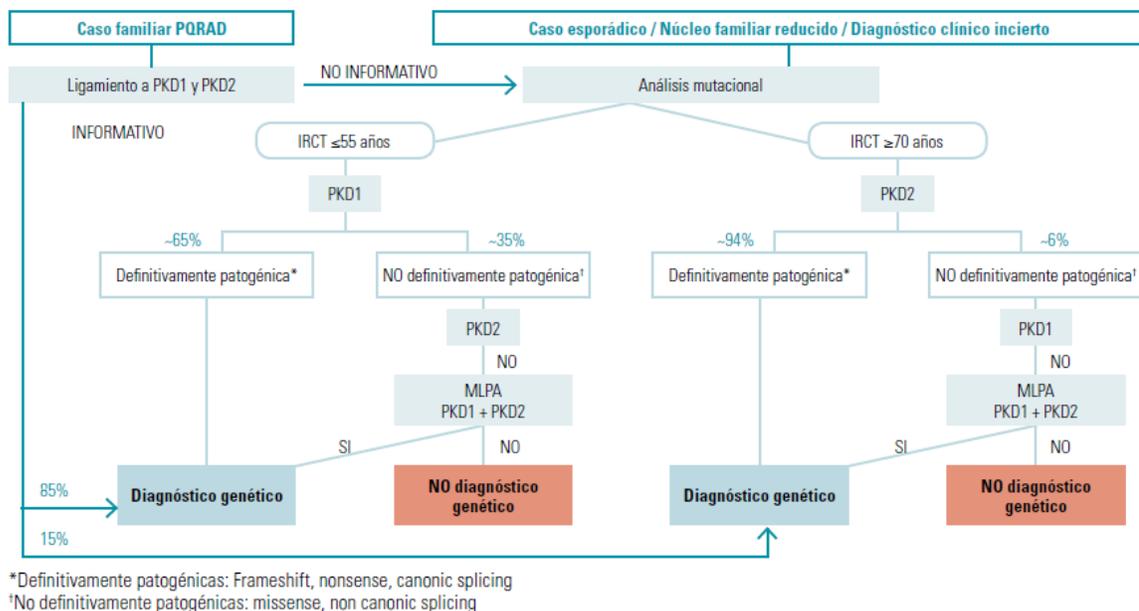
También se pueden usar las técnicas de imagen para monitorizar la progresión de la enfermedad<sup>2</sup>.

El **estudio genético** debe reservarse a sujetos jóvenes que requieren confirmar o descartar el diagnóstico, tales como familiares de pacientes candidatos a donante vivo con ecografía no concluyente<sup>7</sup>. También a pacientes sin antecedentes familiares, debido a solapamiento fenotípico con otras enfermedades renales quísticas, o en pacientes con diagnóstico con imagen equívoco o atípico, y a pacientes que deseen consejo genético<sup>7</sup>. Por último, también podría valorarse en aquellos casos en los que el tipo de mutación tiene valor pronóstico, o puede modificar la actitud terapéutica, como el inicio de algún tratamiento específico<sup>7</sup>.

Los test genéticos se pueden llevar a cabo usando análisis ADN-ligado, screening de mutaciones basado en genes (llamado secuenciación de Sanger) o secuenciación de siguiente generación (next generation sequencing, con sus siglas NGS)<sup>9</sup>.

- El **análisis ADN-ligado** busca identificar la presencia de un segmento de cromosoma en los locus de PKD1 ó PKD2 que corresponda con la patología<sup>9</sup>. Hay 15 marcadores microsatélites para PKD1 y 8 para PKD2<sup>9</sup>. Es útil en casos familiares<sup>9</sup>. Los resultados deben ser interpretados con cautela, ya que puede haber mutaciones de novo, mosaicismos y alelos hipomórficos<sup>9</sup>.
- El **screening de mutación basado en un gen** es el método más usado para diagnóstico genético de PQRAD<sup>9</sup>. Busca identificar la mutación exacta. La detección de la mutación no se consigue en más de un 65 a 75% de los casos<sup>9</sup>.
- Las **NGS** se refieren a modernas tecnologías de secuenciación que pueden secuenciar millones de pequeños fragmentos de ADN en paralelo y usar análisis bioinformático para unir estos fragmentos<sup>9</sup>. Presentan una sensibilidad del

99.2% y una especificidad del 99.9%, con reducción de costes y tiempo de un 70% con respecto al screening de mutación basado en un gen<sup>9</sup>.



**Figura 5.** Algoritmo diagnóstico de PQRAD propuesto por Ars et al. Extraída de Ars E, Bernis C, Fraga G, Martínez, V et al. Spanish guidelines for the management of autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2014 sept; 29 Suppl 4:iv95-105. doi: 10.1093/ndt/gfu186<sup>1</sup>.

### 1.8 Diagnóstico diferencial:

Se debe realizar el diagnóstico diferencial con otras enfermedades quísticas, especialmente en aquellos pacientes que no tengan antecedentes familiares de la enfermedad<sup>36</sup>. La edad del paciente, la historia familiar de otros desórdenes y la presencia de otras manifestaciones sistémicas ayudan a este diagnóstico<sup>36</sup>.

- **Quistes simples múltiples benignos:** son comunes en la población general, e incrementan su número con la edad<sup>36</sup>. Pueden ser solitarios o múltiples y bilaterales<sup>37</sup>. Su prevalencia varía en función de la población estudiada, pero

en líneas generales ocurren más frecuentemente en pacientes mayores de 50 años de edad, y son más frecuentes en el sexo masculino<sup>37</sup>. Su tamaño varía desde inferiores a 1 cm hasta superiores a 10 cm<sup>37</sup>. Están compuestos por una única línea de células epiteliales, sin estructuras histológicas renales<sup>37</sup>. Se pensaba que los quistes simples eran consecuencia de la isquemia, pero el mecanismo exacto no es del todo conocido<sup>37</sup>. Parecen formarse desde estructuras tubulares<sup>5</sup>. Una explicación es que la pérdida de masa nefronal lleva a una compensación hiperfiltrante del resto, respuesta mediada por liberación de factores de crecimiento que llevarían a la hiperplasia tubular, originando la formación de los quistes<sup>5</sup>. Lo más frecuente es que no produzcan signos ni síntomas, y que no produzcan alteración de la función renal a no ser que obstruyan la vía urinaria<sup>37</sup>. En los casos, poco incidentes, en los que producen algún síntoma, podrían manifestarse mediante ruptura, hematuria, dolor, masa abdominal, infección o HTA<sup>37</sup>. Algunas series los han relacionado con aumento de la excreción de albúmina, pero no ha sido un dato reproducido en todos los estudios<sup>37</sup>. Estos quistes no requieren tratamiento, salvo el de las complicaciones asociadas<sup>37</sup>.

- **Enfermedad quística renal localizada:** es una condición benigna e infrecuente, que puede ser confundida con facilidad con PQRAD<sup>36</sup>. Se caracteriza por la presencia de múltiples quistes de varios tamaños

separados por parénquima normal o atrófico en un único riñón<sup>36</sup>. Al contrario de la PQRAD, no es bilateral ni progresiva<sup>36</sup>.

- **Enfermedad quística renal adquirida:** la ERC, especialmente en aquellos pacientes en TRS, se asocia frecuentemente con el desarrollo de múltiples quistes bilaterales pequeños, habitualmente inferiores a 0.5 cm de diámetro, aunque con la posibilidad de crecer varios centímetros<sup>36</sup>. Para el diagnóstico, se requieren 4 ó más quistes presentes en ambos riñones<sup>36</sup>. Para catalogar esta enfermedad, se suele valer de la ausencia de antecedentes familiares, y con riñones pequeños sin contornos<sup>36</sup>. En raras ocasiones, podría presentarse con crecimiento del tamaño renal, dificultando el diagnóstico diferencial y debiendo valerse de manifestaciones extrarrenales para el mismo<sup>36</sup>.
- **Espongiosis medular renal:** o enfermedad de Cacchi-Ricci. Es un desorden congénito, caracterizado por malformación de los túbulos colectores terminales en la región pericalicial de las pirámides renales<sup>38</sup>. Se produce una dilatación, o ectasia, de estos túbulos colectores, asociando la formación de quistes medulares pequeños y grandes, que afectan, aunque no suelen involucrar, a la corteza<sup>38</sup>. Suele ser asintomática, y el diagnóstico puede ser incidental<sup>38</sup>. Se ha considerado benigna, pero sus complicaciones pueden derivar en ERC e incluso fallo renal<sup>38</sup>. El defecto subyacente que explique la etiología no es del todo conocido, y la evidencia de su transmisión genética es limitada<sup>38</sup>. Se especula con que el inicio sea intraútero, durante el

desarrollo embrionario<sup>38</sup>. Algunas familias con espongiosis renal demuestran una transmisión autosómica dominante, pero en la mayoría de los casos, la historia familiar es negativa<sup>38</sup>, y se trata de casos esporádicos<sup>5</sup>. Su curso benigno es lo que suele ayudar a diferenciar de la PQRAD<sup>38</sup>. Cuando se manifiesta de forma sintomática, lo más frecuente es encontrar la formación de litiasis renales y nefrocalcinosis, que originan dolor en flanco y hematuria, junto a hematuria espontánea e infecciones del tracto urinario<sup>38</sup>. La edad a la que se suele efectuar el diagnóstico es típicamente de los 30 a los 50 años<sup>38</sup>. Las piedras renales suelen estar compuestas de fosfato y oxalato cálcico, y la formación de cálculos es recurrente<sup>38</sup>. Otros síntomas son la disminución de la capacidad de concentrar la orina y de la densidad mineral ósea<sup>38</sup>. Esta patología suele tener buen pronóstico a medio y largo plazo, aunque la presencia de numerosos cuadros de obstrucción e infección urinaria, podrían llevar a ERC avanzada, como ya se ha mencionado<sup>38</sup>. El tratamiento abarca únicamente el de las infecciones urinarias y la prevención de la formación de cálculos, para los que el citrato potásico podría ser beneficioso<sup>38</sup>.

- **Quistes parapiélicos bilaterales:** pueden distorsionar la pelvis renal y los cálices<sup>36</sup>. Se distingue de la PQRAD por la ausencia de quistes a nivel de la corteza<sup>36</sup>.
- **Poliquistosis renal autosómica recesiva (PQRAR):** Se hereda de forma autosómica recesiva, mediante el gen PKHD1, en el cromosoma 6, que

codifica la proteína fibroquistina/poliductina, localizada en los cilios apicales de las células del túbulo colector, condicionando un defecto de la misma y alterando el funcionamiento de los cilios<sup>5,39</sup>. Se relaciona con ectasia de los túbulos colectores o cambios quísticos, asociado a nefrolitiasis, HTA o disfunción renal<sup>36</sup>. Es una entidad poco frecuente, originada en un trastorno del desarrollo embrionario en la ramificación del sistema tubular del riñón y de los conductos biliares<sup>5</sup>. Puede presentarse también con signos de fibrosis hepática e hipertensión portal, así como colangitis<sup>36</sup>. En neonatos, puede haber aumento del tamaño renal e hipoplasia pulmonar<sup>36</sup>, que condiciona en muchos casos la muerte del paciente<sup>36</sup>.

Son patologías indistinguibles mediante ecografía, por lo que el clínico se debe valer de otros datos<sup>36</sup>. La presencia de quistes extrarrenales, como en hígado o páncreas, inclinan el diagnóstico hacia la PQRAD, mientras que la presencia de fibrosis hepática o hipertensión portal, colangitis o alteraciones de la vía biliar orientan más hacia PQRAR<sup>36</sup>. El estudio genético será definitivo en muchos casos<sup>36</sup>. Para el tratamiento, será fundamental el control de la PA, el manejo de la ERC, y si fuese necesario, TRS<sup>5</sup>. En ocasiones de fibrosis hepática terminal, estará indicado también el trasplante hepático<sup>5</sup>.

- **Nefronoptisis:** es una nefropatía tubulointersticial crónica, transmitida de forma autosómica recesiva<sup>5</sup>. Se manifiesta en la infancia y evoluciona a ERCT en adolescencia<sup>5</sup>. Algunos genes implicados son NPH1, en el cromosoma 2,

y NPH2 y NPH3, en el cromosoma 3<sup>5</sup>. Dan lugar a distintas formas de nefronoptosis<sup>5</sup>. Su patogenia es desconocida<sup>5</sup>. Se conoce un defecto primario en la membrana basal tubular, con atenuación, engrosamiento y laminación<sup>5</sup>. Alteraciones en la función de los cilios provoca que el agua y solutos fluyan hacia la cavidad quística, provocando el llenado de quistes y crecimiento<sup>5</sup>. El primer síntoma suele ser la poliuria, por pérdida de la capacidad de concentración de la orina<sup>5</sup>. La PA suele ser normal hasta fases avanzadas de la enfermedad<sup>5</sup>. Se constata incremento en la excreción urinaria de sodio, acidosis metabólica, y progresión a ERCT antes de los 25 años de edad<sup>5</sup>. Puede acompañarse de fibrosis hepática, retraso del crecimiento y psicomotor, alteraciones esqueléticas, o alteraciones del cerebelo<sup>5</sup>. Los quistes son inconstantes en esta enfermedad, por lo que a veces se requiere de biopsia renal<sup>5</sup>.

- **Esclerosis tuberosa autosómica dominante:** Se hereda de forma autosómica dominante<sup>5</sup>. Hay dos genotipos distintos. El gen TSC1, se localiza en el cromosoma 9 y codifica para la proteína hamartina, y el gen TSC2 localizado en el cromosoma 16 codifica para la proteína tuberina<sup>5</sup>. Este último gen se encuentra contiguo al extremo 3' de PKD1, por lo que deleciones que afecten a ambos genes producirán un fenotipo de esclerosis tuberosa con múltiples quistes<sup>5</sup>. Tanto TSC1 como TSC2 funcionan como supresores tumorales<sup>36</sup>. Esta patología también se presenta con quistes renales<sup>36</sup>. Para el diagnóstico, es necesaria la presencia de otros datos de la enfermedad, como

angiomiolipomas, angiofibromas faciales, máculas hipomelanocíticas y hamartomas retinarios nodulares<sup>36</sup>. Los hamartomas pueden desarrollarse en piel, cerebro, retina, hueso, hígado, corazón, pulmón y riñón<sup>5</sup>. Estos, se pueden manifestar en forma de convulsiones, retraso cognitivo, alteraciones de la visión, alteraciones de la ventilación, neumotórax espontáneo, obstrucción del tracto de salida cardiaco y arritmia<sup>5</sup>. Otras lesiones típicas pueden ser los angiofibromas, y angiomiolipomas<sup>5</sup>. También hay riesgo de formación de tumores malignos, a nivel renal, del sistema nervioso y tejidos blandos<sup>5</sup>. El tratamiento es el de las complicaciones, y en ocasiones los angiomiolipomas requieren de embolización o nefrectomía<sup>5</sup>.

- **Enfermedad de Von Hippel-Lindau:** es un trastorno autosómico dominante, por defectos del gen 3<sup>36</sup>. Se relaciona con tumores benignos y malignos<sup>36</sup>. Junto a los quistes renales, podemos encontrar hemangiomas retinianos, carcinoma renal de células claras, hemangiomas cerebelares y espinales, feocromocitoma, tumores endocrinos pancreáticos o cistoadenoma epididimal<sup>36</sup>. En ocasiones el diagnóstico diferencial puede ser difícil si no se presentan el resto de características de la enfermedad<sup>36</sup>. La presencia de un hemangioblastoma suele ser muy orientativa de la enfermedad de von Hippel-Lindau<sup>36</sup>.
- **Enfermedad renal tubulointersticial autosómica dominante (o enfermedad quística medular):** en esta enfermedad, los riñones son de tamaño normal, o incluso pueden estar disminuidos de tamaño<sup>36</sup>. Es característica la

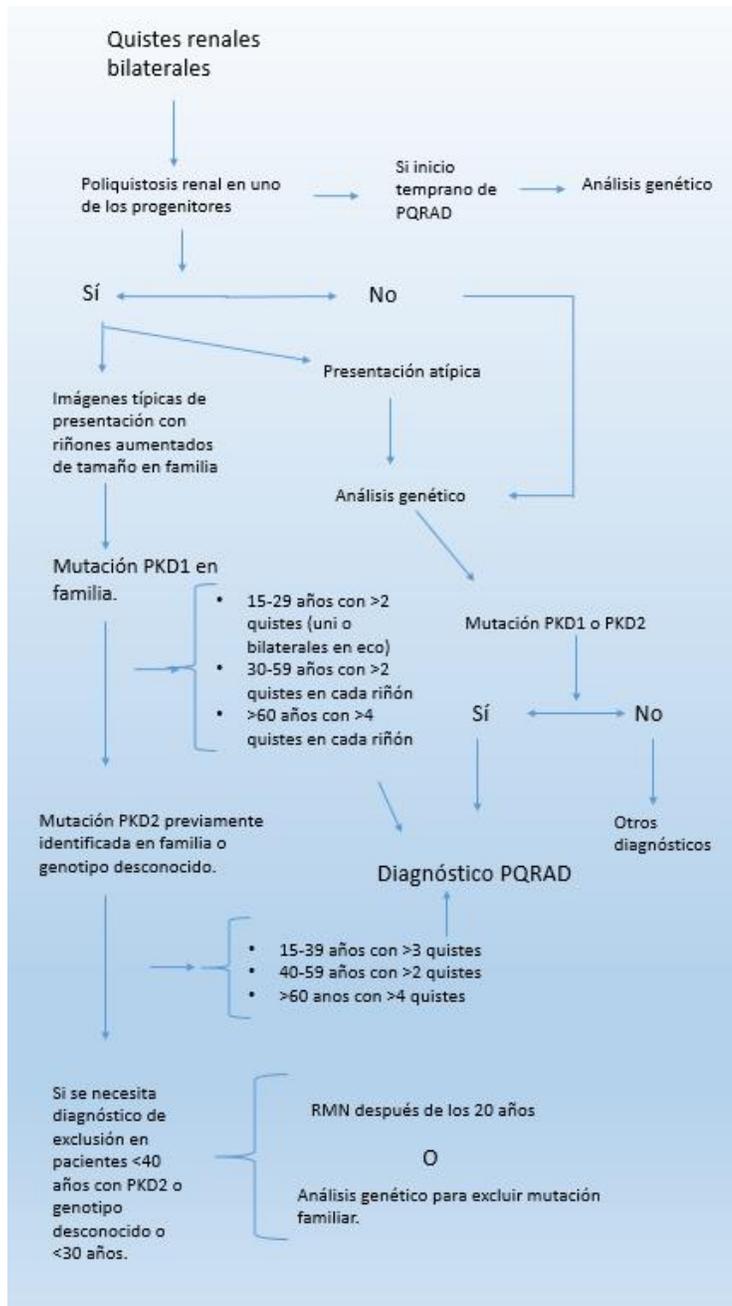
hiperuricemia sintomática, con gota, y los quistes suelen encontrarse localizados en la unión cortico-medular<sup>36</sup>.

- **Nefropatía “hepatocyte nuclear factor-1beta” (HNF-1B) autosómica dominante:** se caracteriza por un fenotipo altamente heterogéneo, que incluye quistes renales, displasia multiquística e incluso agenesia renal unilateral o bilateral<sup>36</sup>. Hay anormalidades tubulares como hipomagnesemia, hipopotasemia e hiperuricemia, nefropatía tubulointersticial crónica, anormalidades del aparato genital, diabetes, fallo pancreático exocrino y anormalidades de las pruebas de función hepática<sup>36</sup>.
- **Poliquistosis hepática autosómica dominante:** en esta patología es frecuente no encontrar, o encontrar pocos, quistes renales<sup>36</sup>. En algunos casos puede ser difícil de diferenciar de casos leves de PQRAD<sup>36</sup>. La historia familiar será de ayuda, aunque en ocasiones habrá que realizar test genéticos<sup>36</sup>. Como se ha mencionado anteriormente, algunos de los genes implicados son PRKCSH, SEC63, GANAB, ALG8, y otros como LRP5 o SEC61B<sup>13</sup>.
- **Síndrome orofaciodigital tipo I dominante ligado al cromosoma X:** mujeres afectas con el cromosoma X afecto podrían presentarse con riñones muy difíciles de diferenciar de la PQRAD<sup>36</sup>. Se deben buscar manifestaciones extrarrenales, como hiperplasia del frenillo, lengua hendida, palatino hendido, labio hendido, o malposición dentaria<sup>36</sup>. También se puede encontrar alteraciones faciales como raíz nasal ancha con hipoplasia de las

alas de la nariz y el hueso nasal, y digitales como polidactilia<sup>36</sup>. En varones es mortal intraútero<sup>36</sup>.

### **1.9 Cribado de población:**

El número de quistes corticales y medulares se incrementa con la edad<sup>2</sup>. Típicamente, en los documentos de consenso se ha desaconsejado el screening en niños asintomáticos y normotensos nacidos de padres afectados por la enfermedad<sup>2</sup>. El motivo, es que en algunos países puede acarrear problemas a la hora de firmar seguros médicos, y por dudas éticas de etiquetar en edad temprana a una persona de portador de una enfermedad crónica intratable<sup>2</sup>. Sí se ha recomendado el control tensional frecuente en estos niños, y la necesidad de realizar ecografía en caso de elevación de PA<sup>2</sup>.



**Figura 6.** Algoritmo diagnóstico propuesto extraído y modificado de Cornec-Le Gall et al. Autosomal Dominant polycystic kidney disease. Lancet. 2019 Mar 2;393(10174):919-935<sup>2</sup>

### **1.10 Factores de progresión**

Los métodos clásicos y habituales de monitorización de las enfermedades renales, la creatinina sérica y el filtrado glomerular estimado por ecuaciones y aclaramiento de creatinina, son inútiles en estadios incipientes de esta patología<sup>23</sup>. Esto, unido a que sea una enfermedad lentamente progresiva, ha condicionado que sea difícil evaluar las medidas terapéuticas y de prevención de progresión de la enfermedad<sup>23</sup>. El desarrollo de los quistes comienza a nivel intrauterino y evoluciona a lo largo de 40-70 años, pero el filtrado glomerular no se deteriora hasta fases avanzadas<sup>2, 10, 23, 32</sup>. Además, muchas de sus complicaciones, que determinan la morbilidad, se producen antes de que se establezca la insuficiencia renal y son independientes del filtrado glomerular, por ejemplo las infecciones/roturas de quistes o la HTA<sup>23</sup>. Hay que tener en cuenta que conforme se produce una pérdida glomerular, se desarrolla una hiperfiltración compensatoria con otras unidades glomerulares que mantengan túbulos no quísticos, y no se observa repercusión analítica hasta que se ha perdido más del 50% de la funcionalidad del parénquima renal<sup>40</sup>. Teniendo en cuenta estas características de la enfermedad, los esfuerzos se han centrado en buscar otros datos objetivamente mesurables que permitan detectar una evolución rápida de la enfermedad antes de que ésta esté demasiado evolucionada para plantearse cualquier intervención<sup>40</sup>. Los factores de progresión son:

- **Criterios de imagen. VRT:** Muchos esfuerzos se dirigieron hacia las técnicas de imagen<sup>41</sup>. Si bien la primera técnica usada para medir el volumen renal en vivo fue la ecografía<sup>41</sup>, desde hace tiempo se sabe que la medida por RM de los quistes y del VRT puede establecer mejor un pronóstico de la enfermedad<sup>10</sup>. Se establece que el

mejor marcador de progresión de enfermedad es el VRT, y su tasa de crecimiento anual<sup>10, 31,32</sup>.

El volumen renal total se puede dividir en volumen cístico y volumen no cístico, pero la medida del cambio en el VRT es menos variable que la medida del cambio del volumen cístico o la medida del cambio del volumen no cístico<sup>9</sup>.

El estudio CRISP fue un estudio multicéntrico que se diseñó con idea de desarrollar técnicas de imagen y análisis usando resonancia magnética que de forma precisa midieran volumen renal y cístico en pacientes con PQRAD, en estadios incipientes de la enfermedad<sup>23</sup>. El objetivo de este estudio fue determinar, en pacientes con PQRAD, si el volumen renal y de los quistes se podía medir de forma precisa, si cambios en el volumen renal o cístico podían detectarse en un periodo corto de tiempo, y si estos cambios en el volumen renal y cístico estaban asociados con pérdida de función renal<sup>23</sup>. Usando modelos sintéticos, rellenos de agua, agarosa y aceite vegetal, creados para simular riñones, llamados “fantomas”, establecieron protocolos de imagen para seguir la progresión de la enfermedad o para evaluar terapias<sup>23</sup>. Concomitantemente, se comparó en diversos estudios la efectividad de la RM y de los métodos ultrasonográficos<sup>23</sup>. Se reclutaron 241 pacientes que fueron evaluados anualmente durante un total de 4 visitas, en 3 años<sup>6</sup>. La RM y los análisis morfométricos de imagen se demostraron precisos a la hora de determinar el volumen renal<sup>23</sup>, siendo el coeficiente de fiabilidad de 0.998 para el volumen renal total y de 0.961 para el volumen cístico total<sup>6</sup>. El VRT, combinando el derecho y el izquierdo, se incrementó en el 93% de los pacientes<sup>19</sup>,

y el incremento de VRT fue igual al incremento en el volumen cístico total, confirmando que el incremento en tamaño se puede achacar fundamentalmente al incremento en los quistes llenos de líquido<sup>19</sup>. Con ello, en el estudio CRISP se mostró que el VRT predice el riesgo de desarrollar insuficiencia renal en los pacientes con PQRAD<sup>32</sup>.

Por grupos de edad, observaron que el volumen renal, cístico y no cístico era significativamente mayor conforme se avanzaba en edad<sup>6</sup>. Para determinar si el crecimiento renal llevaba a disminución de la función renal, la cohorte se estratificó en 3 grupos: menos de 750 ml, 750-1500 ml y más de 1500 ml<sup>6</sup>. En la mayoría de pacientes, el volumen renal y de los quistes se incrementó anualmente, y en el total de 3 años de seguimiento, la media de crecimiento renal fue de  $204 \pm 246$  ml<sup>6</sup>. Desglosado en crecimiento anual, la media fue  $63.4 \pm 69.8$  ml por año<sup>6</sup>. Hubo correlación entre el cambio en el VRT y el volumen cístico total, y también entre el volumen de un riñón y el contralateral<sup>29</sup>. Las curvas de VRT fueron diferentes en el subgrupo de pacientes con VRT inicial de 750-1500 ml y el subgrupo con volumen inicial mayor de 1500 ml, y también con respecto al subgrupo de pacientes con VRT menor de 750 ml y el grupo con volumen inicial mayor de 1500 ml<sup>6</sup>. En lo que respecta a la curva de caída del filtrado glomerular, la curva decrecía significativamente en el subgrupo de pacientes con VRT inicial mayor de 1500 ml, por lo que un mayor VRT a una edad joven, tendrá una evolución más tórpida, con mayor incidencia de HTA, hematuria, dolor, hemorragia, y mayor curva de caída del

filtrado glomerular<sup>6</sup>. Valorando la genómica, el VRT incrementó más en pacientes con mutaciones en PKD1 que en pacientes con mutaciones en PKD2<sup>6</sup>.

El parámetro medido por ecografía más fiable fue la Longitud Renal (LR), que mostró menos variabilidad<sup>41</sup>. Sin embargo, la ecografía no fue precisa a la hora de predecir el VRT, porque cuando se realiza la ecuación elipsoide, hay errores al calcular la profundidad y anchura<sup>41</sup>. Además, es operador dependiente. Dado que, en la evolución de la enfermedad, el crecimiento renal no es uniforme, la medida aislada de la LR no es útil para estimar el VRT, pero sí puede ser útil para estratificar a los pacientes según el riesgo<sup>9, 32, 41, 42</sup>. Se recomienda que pacientes con LR mayor de 16.5 cm se consideren como de alto riesgo de progresión, ya que se correlacionaría con un VRT de 750 ml o más<sup>9</sup>.

Tras completar el estudio CRISP, dos años después, se volvió a reclutar a 201 pacientes que completaron seguimiento durante 5 años más<sup>43</sup>. De este CRISP II, se observó que por cada 100 cc/m de cambio en el VRT ajustado a la altura (VRTAA), se incrementa un 48% las posibilidades de progresión a ERC estadio 3 en 8 años<sup>43</sup>. La óptima sensibilidad y especificidad para el VRTAA se observa con un valor basal de 600 cc/m<sup>43</sup>. La progresión a ERC estadio 3 según el VRTAA es independiente de otras variables como genotipo, sexo, raza y edad<sup>43</sup>. En CRISP II se pudo confirmar el decalaje de tiempo entre el incremento en el VRT y el descenso de filtrado glomerular<sup>43</sup>.

Recapitulando, el VRT aumenta típicamente desde estadios muy tempranos de la enfermedad, antes de que comience el deterioro de función renal. En estos

estadios es cuando es especialmente útil medir y valorar el aumento anual del VRT. El deterioro es más rápido cuando el aumento del VRT es mayor de 1500 ml. Conforme aumenta el VRT, mayor es la tasa de descenso de filtrado glomerular. Se define como progresadores rápidos a los pacientes con un incremento anual de VRT superior al 3%, y una LR superior a 16.5 cm en ecografía.

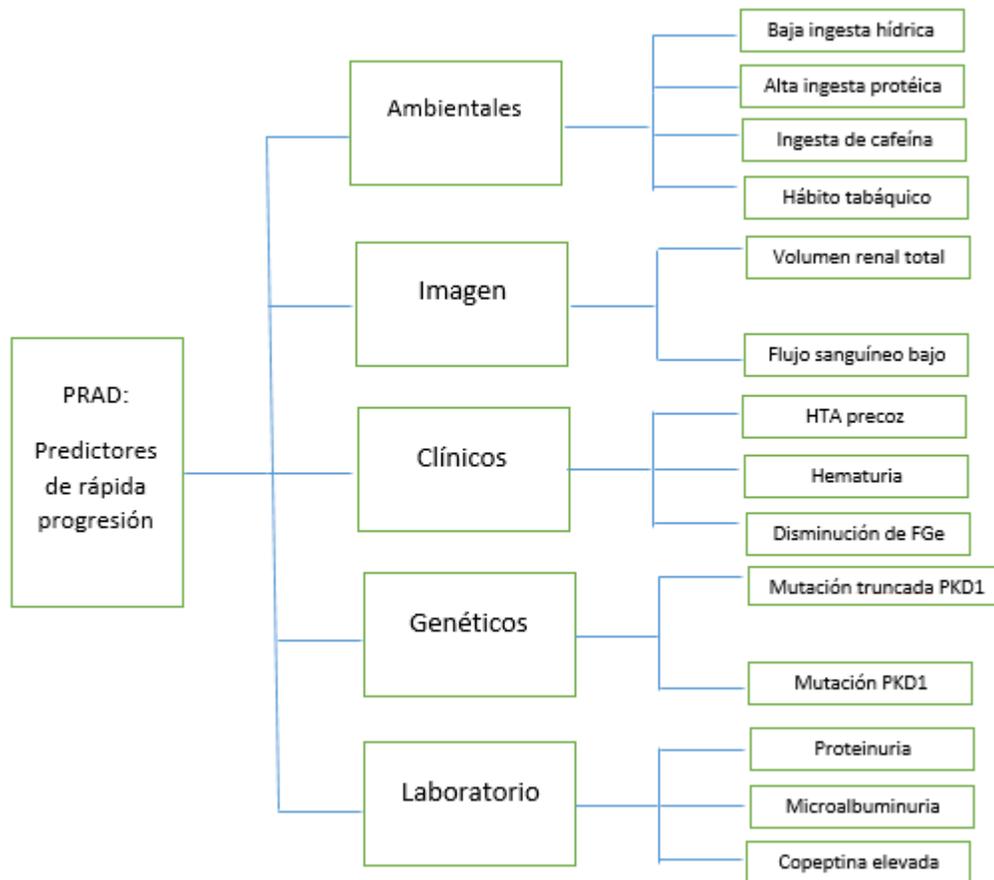
- **Factores genéticos:** mutación en PKD1, mutación truncante versus no-truncante, alelos hipomórficos<sup>9</sup>.
- **Historia familiar:** historia de ERCT en familiares con menos de 55 años es fuertemente predictiva de mutación truncante en PKD1, e historia familiar de ERCT en familiares mayores de 70 años es fuertemente predictiva de mutación en PKD2<sup>4</sup>.
- **Cambios en el filtrado glomerular estimado:** La medida del cambio en el filtrado glomerular: como mencionábamos anteriormente, durante fases tempranas de la PQRAD tiene un valor limitado como proyector de la progresión de la enfermedad porque la función renal se mantiene estable<sup>23</sup>. A pesar de lo dicho, una rápida caída en el filtrado glomerular estimado, mayor de 2.5 ml/min/1.73m<sup>2</sup> al año, también se considerará un factor de rápida progresión<sup>40</sup>.
- **Biomarcadores urinarios:** No se ha incluido de momento en guías o consensos<sup>9</sup>. Una excreción elevada de albumina en el momento basal se asoció con mayor pérdida de filtrado glomerular estimado en los análisis post hoc del estudio Tolvaptan Efficacy and Safety in Management of Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease and Its Outcomes (TEMPO 3:4)<sup>4</sup>.

- **Clínicos. Estadiaje PROPKD Score:** es un sistema de puntuación de 0 a 9 para estratificar el riesgo de progresión<sup>4,44</sup>. Se tiene en cuenta: ser varón (1 punto); HTA antes de los 35 años (2 puntos); primer evento urológico antes de los 35 años (2 puntos); mutación en gen PKD2 (0 puntos); mutación no truncante en PKD1 (2 puntos); mutación truncante en PKD1 (4 puntos). En base a estos puntos, se estratifican en 3 niveles: bajo riesgo de progresión a ERCT (0-3 puntos), riesgo medio (4-6 puntos) y alto riesgo (7-9 puntos)<sup>4,44</sup>. Estos datos son algunos de los asociados a mal pronóstico o rápida progresión<sup>4,44</sup>. (Tabla 4).

**Tabla 4.** Sistema de puntuación PROPKD.

Factor	Puntuación
Varón	1
Hipertensión temprana (<35 años)	2
Eventos urológicos tempranos (<35 años)	2
Mutación PKD2	0
Mutación no truncante en PKD1	2
Mutación truncante en PKD1	4

- **Otros:** niveles altos de actividad de vasopresina, incremento de la actividad de la vasopresina, elevación de ácido úrico<sup>9</sup>. La raza negra, el sexo masculino, presentar hematuria o HTA antes de los 35 años, la dislipemia, o presentar 3 ó más embarazos son otros factores de riesgo clásicos<sup>5</sup>.



**Figura 7.** Marcadores de rápida progresión en PQRAD. Adaptado de Schrier RW, Brosnahan G, Cadnapaphornchai MA, Chonchol M, et al. Predictors of autosomal dominant polycystic kidney disease progression. *J Am Soc Nephrol.* 2014 Nov;25(11):2399-418.<sup>45</sup>

### **1.11 Biomarcadores y monitorización:**

Como se ha venido mencionando a lo largo de la revisión, identificar a aquellos pacientes con alto riesgo de progresión se ha convertido en una prioridad<sup>23</sup>. En pacientes con criterios de rápida progresión el ratio riesgo/beneficio para un tratamiento activo se inclinará al beneficio y se favorecerán de medidas activas<sup>6, 10</sup>. Se ha comentado que el filtrado glomerular estimado, usado para evaluar la progresión de enfermedad renal en

otras patologías, no es del todo preciso en la PQRAD en tanto a que en los estadios iniciales no identifica aquellos pacientes con posibilidad de rápida progresión<sup>6, 10, 23</sup>. La hiperfiltración inicial sesga este proceso, y no se producen aumentos de creatinina sérica y disminución del filtrado glomerular estimado hasta estadios avanzados de la enfermedad, donde medidas terapéuticas preventivas ya resultan inútiles<sup>23</sup>. La evolución del volumen renal total y VRTAA ha demostrado ser la herramienta más útil<sup>32</sup>, pero para su cálculo es necesaria la realización de una RM, técnica cuyo acceso puede ser difícil en algunos centros y que aumenta el coste y las listas de espera<sup>32</sup>. Además, para identificar cambios significativos en estas pruebas de imagen pueden llegar a ser necesarios más de 6 meses de evolución<sup>32</sup>. Por ello, el desarrollo de otros marcadores más accesibles, de rápido cálculo y menor coste, se ha convertido en una prioridad en las líneas de investigación<sup>46</sup>. Muchos esfuerzos se han centrado en la identificación de marcadores urinarios que permitan prever la rápida progresión de la enfermedad hacia ERCT<sup>46</sup>. La mayoría de los estudios se han orientado a marcadores urinarios de daño tubular ya disponibles, bajo el pretexto de que la PQRAD es una enfermedad tubular y por tanto estos biomarcadores podría ser liberados a la orina<sup>46</sup>. Fisiopatológicamente, los quistes son producidos a nivel de túbulo colector cortical, medular y conductos císticos, pero se han encontrado asociaciones entre progresión renal y marcadores de daño tubular a cualquier nivel del túbulo<sup>46</sup>. La explicación es que, aunque el quiste pueda producirse a nivel distal, provocará una situación de presión e isquemia en los túbulos adyacentes, aunque estos no tengan proliferaciones quísticas<sup>46</sup>. Se liberarán por tanto marcadores de inflamación, isquemia y daño tubular proximal y distal. Los marcadores que veremos se resumen en la tabla 5.

**Tabla 5.** Marcadores estudiados para la monitorización de la PQRAD.

Algunos marcadores estudiados.
NGAL
NAG
B2 Microglobulina
MCP1
KIM-1
TGF-B1
M-CSF
Excreción urinaria de renina y aldosterona
Proteinuria
Excreción urinaria de sodio
Osmolaridad urinaria
Copeptina

- El **Neutrophil Gelatinase associated lipocalin (NGAL)** es una molécula que pertenece a la superfamilia de las proteínas lipocalinas<sup>47</sup>. Se expresa a bajos niveles en riñones y pulmón<sup>47</sup>. Juega un papel importante en la diferenciación epitelial y en la fisiopatología de la inflamación y proliferación celular<sup>47</sup>. Se puede elevar en sangre y orina en situación de enfermedad renal, u otras agresiones renales como toxicidad por cisplatino<sup>48</sup>, contraste<sup>49,50,51</sup>, infecciones e isquemia<sup>52</sup>, pudiendo reunir las características necesarias para ser un biomarcador adecuado<sup>53</sup>. El NGAL es considerado un marcador de inflamación, así como de daño tubular distal<sup>47</sup>. En la PQRAD se eleva dado que los quistes pueden producir inflamación y se encuentran creciendo y proliferando<sup>54</sup>. Meijer et al<sup>55</sup> estudiaron la relación en orina de  $\beta_2$ -microglobulina, Kidney Injure Molecule-1 (KIM-1), heart-type fatty acid binding protein (H-FABP), monocyte chemotactin protein-1 (MCP-1), y NGAL con filtrado glomerular estimado y VRT, como grado de evolución de la PQRAD<sup>55</sup>. Estos marcadores se relacionaron de forma significativa con el filtrado glomerular

estimado, VRT y flujo renal, si bien al ser un estudio cross-sectional no se pueden elaborar conclusiones definitivas sobre su asociación con predicción de la evolución de la enfermedad<sup>55</sup>. De todos estos marcadores, el que ha demostrado más asociación, tanto en su estudio como en la literatura en general, ha sido el NGAL<sup>54, 56,57</sup>. Sin embargo no todos los estudios han podido relacionar NGAL con progresión de la enfermedad<sup>58, 59,60</sup>.

Parikh et al<sup>59</sup> no encontraron asociación entre la IL18 y NGAL urinario y el cambio anual en filtrado glomerular estimado y VTR<sup>59</sup>. Estudiaron la dinámica del NGAL y la IL18 en una cohorte de pacientes extraída del estudio CRISP<sup>59</sup>. Como hemos dicho, el NGAL es considerado un marcador de inflamación así como de daño tubular distal<sup>59</sup>. La IL18 se utiliza como marcador de daño tubular proximal, tanto agudo como crónico<sup>59</sup>. Inicialmente en el estudio, buscaron estos marcadores en los quistes renales en modelos animales y humanos<sup>59</sup>. Primero, encontraron aumento de estos marcadores en modelos animales, sobre todo en las paredes de las células epiteliales<sup>59</sup>. En humanos, tras realización de nefrectomía en pacientes poliquísticos, también encontraron este hallazgo<sup>59</sup>. Al trasladar esta hipótesis a la cohorte de pacientes del estudio CRISP, vieron que tras cuatro años de seguimiento, estos pacientes aumentaban sus niveles séricos y urinarios de NGAL e IL18 de forma constante<sup>59</sup>. Sin embargo, el cambio a lo largo del tiempo no se correlacionaba con el empeoramiento de la función renal o el aumento del tamaño renal<sup>59</sup>. La explicación para esta discrepancia es que, es bien conocido que cuando el quiste

alcanza los dos centímetros de tamaño, pierde su comunicación con el túbulo, impidiendo así la liberación de NGAL e IL18, o al menos volviéndola errática<sup>59</sup>.

Con estos datos concluyen que a lo largo de la evolución de la enfermedad el aumento de estos biomarcadores es real, pero no se puede correlacionar ningún tercil ni cuartil concreto de niveles séricos o urinarios, con un VRT ni filtrado glomerular concreto<sup>59</sup>. No se identificó un aumento sustancial de niveles de estos marcadores en pacientes con función renal analítica normal<sup>59</sup>. Al inicio del seguimiento, la función renal media era de 89.39 ml/min/1.73m<sup>2</sup> y el VRT medio era de 1080 ml<sup>59</sup>. En ese momento, que los pacientes mantenían una función renal conservada, los niveles de NGAL e IL18 se encontraban en el rango de la normalidad<sup>59</sup>. Por tanto, en este estudio, tampoco pudieron afirmar que sirvieran como predictor temprano de rápida progresión, como pasa con el filtrado glomerular<sup>59</sup>.

- **El N-acetyl- β-D- glucosaminidasa (NAG)** es una enzima lisosomal distribuida en un amplio número de tejidos<sup>61</sup>. A nivel renal, se sintetiza en el túbulo contorneado proximal y se considera un marcador de daño tubular agudo<sup>61</sup>. En la enfermedad poliquística, el NAG se produce tanto en las células de revestimiento del quiste como en los túbulos contorneados proximales de las nefronas cercanas a quistes, y comprimidas por los mismos<sup>61</sup>. Park et al<sup>61</sup> no encontraron asociación entre NAG y el declive de filtrado glomerular en un año de seguimiento<sup>61</sup>. En su estudio, realizaron seguimiento a una cohorte de 270 diagnosticados de PQRAD, con filtrado glomerular mayor de 30 ml/min/1.73m<sup>2</sup> durante un año<sup>61</sup>. Se midió NAG urinario,

así como NGAL, KIM-2 y Beta-2-microglobulina<sup>61</sup>. Si bien correlacionaron de forma estadísticamente significativa el cociente NAG/Creatinina con menor filtrado glomerular tanto basal como al año, fallaron al intentar predecir la función renal al año a través de NAG/Creatinina<sup>61</sup>. De igual manera, el cociente NAG/Creatinina se correlacionó de forma estadísticamente significativa con un mayor VRT basal medido por TC, pero no con un cambio anual del VRT<sup>61</sup>.

- La  **$\beta_2$ -microglobulina** es marcador de daño tubular proximal<sup>58</sup>. En un estudio reciente realizado por Messchendorp et al<sup>58</sup> se mostró asociación estadística entre progresión de ERC, definida como declive del filtrado glomerular anual, y  $\beta_2$ -microglobulina, así como también con monocyte chemoattractin protein-1 (MCP-1), que es un marcador de inflamación<sup>58</sup>. En este estudio, curiosamente, no se encontró asociación entre progresión renal y marcadores de daño renal distal como NGAL y H-FABP<sup>58</sup>. Aunque consiguieron mostrar asociación estadística con el estado de evolución del declive del filtrado glomerular incluso tras ajustar a posibles factores de confusión como el VRTAA y tipo de mutación, no consiguieron relacionarlo con crecimiento renal, ni siquiera cuando se midió según la clasificación de la clínica mayo<sup>58</sup>. KIM 1 y MCP-1 pudieron relacionarse con cambio anual en VRTAA, pero se perdía la significación estadística al ajustarlo a sexo, edad y VRTAA basal<sup>58</sup>. Cuando se realizó un estudio de sensibilidad para ajustar los resultados a los pacientes con función renal preservada (filtrado glomerular >60 ml/min/1.73m<sup>2</sup>), la relación con  $\beta_2$ -microglobulina seguía manteniendo significación estadística, aunque la MCP-1 no<sup>58</sup>. Algo interesante en este estudio es que en parte de la cohorte se comenzó con

Tolvaptan en el periodo que transcurrió entre el inicio del estudio y el seguimiento<sup>58</sup>. Según recogen los autores en sus conclusiones, el tratamiento con Tolvaptan no influyó en la producción del marcador. Otros estudios ya habían testado este marcador<sup>55, 62</sup>.

- **Monocyte chemoattractan protein 1 (MCP1)** es una molécula inflamatoria. En modelos animales se reprodujo su expresión en PQRAD<sup>63, 64, 65</sup>, antes incluso que la elevación de urea y creatinina<sup>63</sup>. Una vez perdida la expresión de los genes PKD1 y PKD2 en las células tubulares, se produce MCP1, lo que induce una acumulación de macrófagos en el intersticio renal, en torno a los túbulos de dichas células<sup>66, 67</sup>. La producción de MCP1 se identifica especialmente en las células tubulares de la pared de los quistes<sup>65</sup>. Esto contribuye a la formación de quistes y fibrosis<sup>68</sup>. La presencia de MCP1 puede ser detectada en orina y se ha relacionado con un mayor tamaño de los quistes<sup>69</sup>. Modelos de experimentación con orina de voluntarios humanos y con riñones poliquísticos nefrectomizados, demostrarían un aumento de MCP1 en orina, en estadios tempranos de la enfermedad, antes de la elevación de la creatinina sérica<sup>70</sup>. No se ha establecido un aumento sérico de MCP1<sup>70</sup>. En el estudio TEMPO 3:4 se vio que incluso el MCP1 descendía en orina durante el tratamiento con Tolvaptan, dato que abre la puerta a su posible medición para monitorización de la enfermedad<sup>69</sup>. Se ha postulado incluso que la depleción de estos monocitos disminuye la tasa de crecimiento de los quistes y podría alargar el tiempo de evolución de la enfermedad libre de TRS<sup>71</sup>.

Como otras moléculas inflamatorias, la PQRAD se ha relacionado con aumento de MCP-1<sup>54</sup>, pero no con el cambio anual del VRT o filtrado glomerular, ni tampoco con elevación en estadios iniciales de la enfermedad<sup>54</sup>. Sí se ha correlacionado con el tamaño renal total<sup>69</sup>.

- **KIM-1** es una proteína transmembrana que se secreta en el contexto de daño tubular proximal<sup>72</sup>. Se ha identificado independientemente de las distintas etiologías de daño renal<sup>72</sup>. Se postula que se produce con la intención de facilitar la regeneración celular a este nivel<sup>73</sup>. También se ha identificado en ERC, donde se relaciona con daño tubulointersticial y fibrosis<sup>74</sup>. De la misma manera, se ha objetivado presencia de KIM-1 en el túbulo contorneado proximal de riñones poliquísticos<sup>55, 75</sup>. Petzol et al<sup>60</sup> estudiaron la presencia de NGAL, KIM-1, Uromodulina, Clara Cell Protein 16 (CC16) y albuminuria<sup>60</sup>. En su estudio, los autores concluyen que KIM-1 y el ratio albumina/creatinina en orina se relacionan con un incremento del VRT, pero no con el filtrado glomerular<sup>60</sup>. Sin embargo, este estudio se realizó en una única muestra urinaria y no recogió la evolución o el cambio de estos marcadores en el tiempo, haciendo difícil su extrapolación a la clínica<sup>60</sup>. KIM-1 podría estar implicada en la respuesta celular a los cambios en el volumen de fluido tubular que registra el cilio<sup>60</sup>. En este estudio no se encontró asociación con NGAL, uromodulina o CC16 y la función renal o VRT<sup>60</sup>. El hecho de que no encontrasen relación con NGAL, cuando otros estudios lo habían hecho, es porque teóricamente el NGAL se elevaría en condiciones de enfermedad avanzada, y no era el caso de la población reclutada para este estudio<sup>60</sup>. La uromodulina es la proteína más

abundante en orina y se cree que tiene factor protector contra ciertas agresiones<sup>60</sup>. Se establece que disminuye en enfermedad renal crónica, como la nefropatía diabética<sup>76</sup>.

- El **Transforming growth factor- $\beta$ 1 (TGF-  $\beta$ 1)** pertenece a las superfamilias de las TGF<sup>77</sup>. Es un marcador conocido de fibrosis renal y de inflamación, asociado a numerosas patologías renales progresivas<sup>77</sup>. La fibrosis representa el estadio final del daño renal, y lleva a ERCT<sup>77</sup>. En diversos estudios se ha observado un aumento de los niveles urinarios de TGF-  $\beta$ 1, asociada además, de forma negativa con el filtrado glomerular estimado<sup>77,78</sup>. Los quistes se encuentran proliferando activamente, y conduciendo a desestructuración de la arquitectura renal y llevando a fibrosis del parénquima<sup>77,78</sup>. Ello explica que los pacientes con PQRAD presenten niveles más elevados que los controles sanos de TGF-  $\beta$ 1<sup>77,78</sup>. Pacientes poliquísticos con deterioro de función renal presentan niveles más elevados de TGF-  $\beta$ 1, pero también se encuentra significativamente más elevada en pacientes con PQRAD y función renal moderadamente conservada<sup>78</sup>. Este dato, nos habla de que además del crecimiento de los quistes, en estos pacientes se dan fenómenos de isquemia y reperfusión, que refuerzan el proceso apoptótico y proliferativo<sup>78</sup>.
- El **Macrophage Colony-Stimulating Factor (M-CSF)** es una glicoproteína primaria expresada en tejido mesenquimal<sup>54</sup>. A nivel renal, se expresa en el mesangio, células tubulares y podocitos<sup>54</sup>. En ERC se eleva en suero y también se ha relacionado en algunos estudios con la poliquistosis renal<sup>54</sup>.

- En los pacientes con PQRAD se ha visto un aumento de la **excreción urinaria de renina y de aldosterona**, independientemente de los niveles plasmáticos<sup>79</sup>. Esta línea de investigación ha ido orientada principalmente a explicar la HTA que se da en los pacientes poliquísticos<sup>79</sup>. Es otro intento de buscar un biomarcador que sirva para la monitorización de la enfermedad, si bien los resultados de estos estudios no se han podido extrapolar a la clínica<sup>79</sup>.
- **Proteinuria:** Un marcador de mal pronóstico renal, comúnmente usado y de reconocida validez en todos los ámbitos es la proteinuria, bien sea medida en orina de 24 horas o mediante el ratio albumina/creatinina en una única muestra de orina. La proteinuria está aumentada en numerosas patologías nefrológicas, pero la PQRAD no es una de ellas<sup>28,55</sup>. Históricamente, se ha considerado una enfermedad poco proteinúrica, si bien el presentar proteinuria o albuminuria en esta patología también se ha relacionado con peores resultados a medio y largo plazo<sup>28, 55</sup>. En PQRAD, el VRT más grande y un menor filtrado glomerular estimado se han relacionado con mayor excreción de albuminuria<sup>28, 55</sup>. Este hecho podría verse influenciado por la enfermedad vascular asociada a la PQRAD<sup>80</sup>. En el estudio CRISP se relacionó mayor albuminuria con mayor declive del filtrado glomerular, y con mayor aumento de VRT, pero se perdía significación estadística al ajustar mediante modelo multivariante<sup>81</sup>. En otros estudios, se ha visto que la albuminuria basal puede predecir la caída del filtrado glomerular<sup>82</sup>. En el estudio TEMPO 3:4 se vio que el tratamiento con agonistas del receptor V2 de la vasopresina no tenía influencia en la excreción de albumina en orina<sup>83</sup>. Sin embargo, análisis *post hoc* han

contradicho esta información<sup>82</sup>. En dicho análisis, el tratamiento con Tolvaptan disminuyó la albuminuria de forma significativa, comparada con placebo e independientemente del control tensional y del tratamiento con inhibidores de sistema renina-angiotensina- aldosterona<sup>82</sup>. Este efecto se mantenía incluso tras suspender la droga, por lo que los autores achacan a cambios estructurales producidos por Tolvaptan como menor crecimiento del VRT durante el tratamiento<sup>82</sup>. Si bien los autores destacan que la medición de la albuminuria no es clínicamente determinante en esta enfermedad, estos hallazgos podrían servir como un dato añadido para elegir a qué casos tratar<sup>82</sup>.

- La **excreción urinaria de sodio** en 24 horas se ha relacionado negativamente con la evolución de la función renal de forma estadísticamente significativa<sup>81</sup>. La explicación es que la excreción urinaria de sodio se relaciona con la ingesta del mismo<sup>81</sup>. A mayor ingesta de sodio, se induce más liberación de vasopresina para retener agua, y esto influye negativamente en la evolución de la función renal<sup>81</sup>.
- En cuanto a la **osmolaridad urinaria**, se ha relacionado inversamente proporcional, de forma estadísticamente significativa, con la evolución renal<sup>81</sup>. Es un marcador indirecto de la actividad de la vasopresina<sup>81</sup>. Como se ha mencionado anteriormente, niveles aumentados de vasopresina, como ocurre en PQRAD, provocan un aumento del AMPc, lo que contribuye a la formación de quistes<sup>2</sup>. En esta patología hay una resistencia aumentada, tanto central como periférica, a la vasopresina<sup>84</sup>. La explicación al aumento de la resistencia periférica radica en que las lesiones quísticas impiden establecer adecuadamente un gradiente osmótico

intersticial y deriva en reabsorción de agua en los tramos distales del túbulo<sup>84</sup>. La resistencia central viene dada por la elevada expresión de PKD1 y PKD2 en los núcleos del hipotálamo, e incluso en vasculatura arterial cerebral<sup>84</sup>. En diversos estudios se ha visto que tras realizar test de deprivación de agua, en pacientes poliquísticos se advierte un aumento de osmolaridad plasmática, con sensible menor osmolaridad urinaria que controles sanos<sup>84</sup>. Este efecto se ha correlacionado de forma estadísticamente significativa con el tamaño de los quistes y del VRT<sup>84</sup>. Si bien el aumento de osmolaridad plasmática es menos sensible en estos pacientes, la ausencia de aumento de osmolaridad urinaria es fácilmente detectable, lo que abre otra puerta a ser utilizado como biomarcador de evolución de la enfermedad<sup>84</sup>.

- **Copeptina:** Dado que la vasopresina u hormona antidiurética (ADH) juega un papel importante en la patogenia de la enfermedad<sup>18</sup>, y que Tolvaptan es un inhibidor del receptor de la misma, se trató de investigar la medición de la vasopresina como posible biomarcador<sup>85</sup>. Sin embargo, esto no es posible porque la vasopresina es altamente inestable fuera del organismo humano<sup>85</sup>. Ello llevó a la búsqueda de una alternativa como es la medición de la copeptina<sup>46</sup>. La copeptina es una porción terminal del precursor de la vasopresina<sup>46</sup>. Cuando el precursor se divide, la copeptina y la vasopresina se liberan desde la glándula pituitaria en cantidad equimolar a la circulación general<sup>46</sup>. Su medición es fiable y se correlaciona con los niveles circulantes de vasopresina, actuando como un marcador de la vasopresina plasmática<sup>46</sup>. Se ha demostrado fuerte asociación entre la copeptina sérica y los niveles de vasopresina circulantes<sup>86</sup>, lo que permitiría medir la copeptina como

equivalente de la vasopresina<sup>86</sup>. En teoría, en el curso evolutivo de la enfermedad, debería presentarse un aumento de la coceptina en estadios iniciales de la enfermedad<sup>18</sup>, porque en estadios iniciales hay una alteración de la capacidad para concentrar la orina, y esto llevaría a que se estimulase una producción de vasopresina para mantener estable la osmolaridad plasmática<sup>18</sup>. Posteriormente, a lo largo de la evolución, se produciría la caída del filtrado glomerular<sup>18</sup>. Sin embargo, se encuentra el problema de la que coceptina se filtra a nivel renal, y por tanto un descenso del filtrado glomerular podría sesgar el resultado, haciendo que se encuentre elevada la coceptina, aunque la causa no sea específicamente la evolución de la PQRAD<sup>18</sup>, dado que la coceptina, con un tamaño molecular pequeño (5 kDa) podría estar sujeta al filtrado glomerular<sup>46</sup>. Al reproducir esta situación en pacientes con PQRAD en estadios iniciales, se encuentra una coceptina elevada incluso con filtrado glomerular normal, lo que apoya la teoría que antes de la caída del filtrado glomerular, se produce la elevación precoz de coceptina<sup>46</sup>. Además, en otros estudios, se ha demostrado la estabilidad del ratio coceptina-vasopresina en todos los rangos de función renal por encima de 30 ml/min, por lo que parece un adecuado marcador de los niveles de vasopresina<sup>46</sup>. Los resultados para asociar coceptina y osmolaridad plasmática han sido dispares y poco reproducibles<sup>46</sup>. La osmolaridad es un potente estímulo para la liberación de vasopresina y podría esperarse una asociación entre ambos<sup>46</sup>. Dado que no queda claro la relación de la coceptina con la osmolaridad en PQRAD, podría significar que en esta enfermedad, los niveles aumentan con el VRT, y no con estímulos osmóticos<sup>46</sup>.

Sí se ha podido relacionar, con una cohorte del estudio CRISP, la copeptina sérica aumentada con un mayor VRT basal<sup>18</sup>, y lo que es más importante, con la tasa de crecimiento de VRT a lo largo del tiempo<sup>18</sup>, que como se ha mencionado, es el predictor más importante hasta el momento de evolución de la enfermedad<sup>18</sup>. Esta asociación fue estadísticamente significativa, incluso cuando se ajustó a sexo, edad, y otros posibles factores confusores<sup>18</sup>, lo que hace que esta asociación sea robusta<sup>18</sup>. En esta cohorte, la asociación estadística entre copeptina y declive de filtrado glomerular estimado sólo se consiguió al ajustar a edad, sexo y otros factores, haciendo que la asociación no fuese tan sólida como la anterior<sup>18</sup>. Sin embargo, no había habido una asociación significativa tan potente a la hora de ajustar la copeptina con el filtrado glomerular basal ni con la tasa de caída del filtrado glomerular hasta recientemente, que Gansevoort et al<sup>46</sup> han realizado un análisis post hoc del estudio Tempo 3:4<sup>46</sup>. En este análisis, se investigó si había asociación entre la copeptina en el momento basal del estudio y el ratio de progresión de PQRAD y la eficacia del tratamiento con Tolvaptan, y también si un cambio en los niveles séricos de copeptina poco después de iniciar el tratamiento se asociaba con mejores resultados a largo plazo<sup>46</sup>. La copeptina basal, predijo el crecimiento del VRT anual y el declive del filtrado glomerular estimado a lo largo de 3 años en el brazo de pacientes que fueron tratados con placebo<sup>46</sup>. Esta asociación fue independiente de edad y sexo, y permaneció significativa tras ajustar adicionalmente a filtrado glomerular estimado basal y a VRT basal<sup>46</sup>. En los pacientes tratados con Tolvaptan, los niveles séricos de copeptina basal se asociaron de forma

significativa con la eficacia del tratamiento, resultando en menor tasa de crecimiento del VRT cuanto más altos eran los niveles de coceptina basal, independientemente de las características basales del paciente<sup>46</sup>. Una asociación similar, pero menos fuerte se observó en los niveles basales de coceptina sérica y ratio de declive del FG estimado<sup>46</sup>. Es una asociación prometedora, aunque en su estudio no se pudo definir como concluyente<sup>46</sup>. Resulta también prometedor el incremento de los niveles de coceptina sérica poco después de iniciar el tratamiento con Tolvaptan<sup>46</sup>. Al iniciar el tratamiento, los niveles de coceptina incrementaban desde su nivel basal<sup>46</sup>. Este efecto se observa tan pronto como en la semana 3 de tratamiento<sup>46</sup>. Esta elevación se explica por el efecto acuareético del antagonista del receptor V2<sup>46</sup>. Por efecto del Tolvaptan, la osmolaridad del plasma aumentará, llevando a un incremento de la sed, la polidipsia, y también de la liberación de vasopresina (y coceptina, por tanto)<sup>46</sup>. Este cambio inicial predijo el crecimiento del VRT: a mayor incremento de los niveles de coceptina, mayor efecto del Tolvaptan en el VRT a largo plazo<sup>46</sup>. Este resultado es concordante con el declive en el filtrado glomerular estimado, siendo menos marcado dicho declive a mayores cambios en los niveles de coceptina<sup>46</sup>.

- **Osteopontina:** la osteopontina es una citoquina secretada por otros factores de crecimiento, y citoquinas<sup>87,88</sup>. Sirve como modulador de la respuesta inmune y también juega un papel fundamental en la progresión de tumores<sup>87</sup>. También se ha demostrado elevado en fracaso renal agudo obstructivo, por isquemia, y en ERC de etiología tubulointersticial<sup>88</sup>. En modelos animales con PQRAD, los niveles de

osteopontina se han encontrado persistentemente elevados<sup>87,88</sup>. Comparando ratas sin poliquistosis con otras afectas de la enfermedad, la diferencia se incrementaba conforme se incrementaba el tamaño de los quistes<sup>88</sup>. También, se identifica en las células epiteliales de los quistes de estos animales<sup>88</sup>. Algunos autores lo han estudiado como posible biomarcador urinario de ERC, viendo que los niveles de osteopontina son notablemente diferentes en la población con ERC de la población sana<sup>89</sup>. Podría encontrarse elevada debido a una diferenciación incompleta de las células epiteliales de los quistes<sup>88</sup>. Su sensibilidad y especificidad aumenta al usarlo en combinación simultánea con otros marcadores como KIM-1<sup>89</sup>. Sin embargo, no toda la fisiopatología de la secreción de osteopontina está clara, y no siempre se encuentra relacionada con fracaso renal, ERC, ni PQRAD, pues también se ha confirmado su presencia en tejido de controles animales sanos<sup>88</sup>.

### **1.12 Tratamiento no dirigido:**

- **Restricción de proteínas:** En lo que respecta a este punto, no ha habido ningún estudio hasta el momento capaz de demostrar el beneficio de esta medida<sup>90</sup>.
- **Aumento de ingesta hídrica diaria:** monitorizado mediante osmolaridad urinaria<sup>2,9</sup>. Tiene sentido fisiopatológico en cuanto a que se aumentaría el flujo urinario, y se inhibiría la actividad de la vasopresina<sup>2,9</sup>. También puede ser beneficioso para evitar cálculos renales<sup>2</sup>. Sin embargo, de nuevo, los estudios no han conseguido demostrar categóricamente los beneficios de esta medida<sup>9</sup>.
- **Control estricto de la PA:** los estudios sí han sido concluyentes. Un control riguroso de la PA, definido como PA de 95/60 a 110/75 mmHg, se relacionó

significativamente con menor incremento del VRT anual, comparado con control estándar de la PA, definido como 120/70 a 130/80 mmHg<sup>9</sup>. El análisis post hoc del estudio HALT-PKD demostró este mismo resultado, unido a un beneficio más fuerte en la reducción del declive del FG estimado<sup>91</sup>. Además, el control estricto de la PA reduce significativamente la masa del ventrículo izquierdo, las proteinuria y las resistencias vasculares renales<sup>2</sup>.

- **Restricción de cafeína:** Se ha hipotetizado esto, sin embargo, algunos estudios han mostrado que en los bebedores de café no hay diferencias en cuanto a tamaño renal ni a función renal<sup>4</sup>.
- **Restricción de sodio en la dieta:** El análisis post hoc del estudio HALT-PKD mostró que la restricción de sodio es beneficiosa en el manejo de los pacientes con PQRAD, reduciendo la ingesta de sodio a 5 gramos al día u 87 mmol de sodio al día<sup>4</sup>.
- **Hematuria:** los episodios de hematuria suelen autoresolverse en un periodo de 2 a 7 días con tratamiento conservador, definido como reposo en cama, hidratación y analgesia habitual, excluyendo antiinflamatorios no esteroideos (AINE)<sup>3</sup>.
- **Nefrectomía:** a pesar de que la formación de quistes ocurre únicamente en el 5 al 10% de las nefronas, el tamaño renal y de los quistes persiste creciendo a lo largo del tiempo<sup>3</sup>. Se pueden llegar a identificar riñones de un tamaño exagerado, de más de 40 cm de longitud y más de 8 kg de peso<sup>3</sup>. Sin embargo, la nefrectomía sólo debe realizarse ante unas indicaciones concretas, y cuando se ha producido un fracaso terapéutico con medidas conservadoras<sup>3</sup>. La nefrectomía, unilateral o bilateral, deberá considerarse en presencia de infecciones recurrentes, marcada limitación de

las actividades básicas de la vida diaria (por cansancio, anorexia o malnutrición), sospecha de malignidad, extensión de los riñones nativos a espacio quirúrgico de un posible trasplante, hemorragia renal incoercible<sup>3</sup> o desarrollo de hernia ventral por renomegalia masiva<sup>3</sup>.

- **Tratamiento de las infecciones:** Las infecciones de los quistes, renales o hepáticos, deben tratarse con antibioterapia empírica, cubriendo los microorganismos más frecuentes<sup>3</sup>. En su etiología están comúnmente implicados las enterobacterias Gramnegativas, por lo que suelen tratarse mediante fluorquinolonas, que además presentan buena penetrancia en los quistes<sup>3</sup>. En ocasiones se requiere drenaje de los mismos<sup>3</sup>.
- **Manejo de complicaciones hepáticas:** Para el manejo de los quistes hepáticos, en algunos casos se ha llegado a realizar resección parcial hepática para quistes sintomáticos masivos, pero son casos excepcionales realizados en centros con experiencia<sup>29</sup>. En casos de enfermedad grave, con disfunción hepática, se ha requerido de trasplante hepático o trasplante combinado hepatorrenal<sup>29</sup>.
- **Control de la dislipemia:** se considera un factor de progresión menor<sup>1</sup>. Se recomienda mantener LDL colesterol por debajo de 100 mg/dl con HDL superior a 50 mg/dl, por su papel protector a nivel vascular<sup>1</sup>.

### 1.13 Tratamiento específico:

Algunas de las terapias son las resumidas en la tabla 6.

**Tabla 6.** Distintas terapias propuestas para PQRAD. Extraída y modificada de Cornec- Le Gall E, Alam A, Perrone RD. Autosomal Dominant polycystic kidney disease. Lancet. 2019 Mar 2;393(10174):919-935<sup>2</sup>

Terapias propuestas para PQRAD
Inhibidores de mTOR: Everolimus, Sirolimus.
Control estricto de presión arterial.
Análogos de la Somatostatina: Octreotido, Lanreotido.
Activador de protein kinasa activada por AMP: Metformina.
Inhibidores de la HMG-CoA reductasa: pravastatina.
Inhibidores de la Tirosin kinasa: Bosutinib, Tesevatinib.
Inhibidores de la glucosilceramida sintetasa: Venglustat.
Ingesta abundante de agua.
Vitamina B3 (Niacinamida).
Limitada ingesta de proteínas.
Antagonista de los receptores V2 de la vasopresina: Tolvaptan.

- **Agentes antiproliferativos:** Algunos estudios se han orientado hacia el tratamiento con inhibidores de mTor, tanto everólimus, como sirólimus<sup>9</sup>. Se ha demostrado un impacto positivo en el VRT, pero no en la evolución del filtrado glomerular estimado<sup>2, 9</sup>. Con estos fármacos, se trata de actuar a nivel de la proliferación del revestimiento de los quistes, que como hemos mencionado, en esta patología se encuentra activada de sobremanera<sup>2</sup>.

El inhibidor de la tirosin-cinasa Bosutinib se ha estudiado en un ensayo en fase 2, sin conseguir demostrar mejoría en la curva de caída del filtrado glomerular<sup>2</sup>.

- **Análogos de la somatostatina:** La somatostatina se une a sus receptores inhibiendo la secreción de fluido y la proliferación celular<sup>2,9</sup>. En esta línea de trabajo ha ido el estudio "A Long-Acting somatostatin on Disease progression in Nephropathy due to

autosomal dominant polycystic kidney disease" (ALADIN) <sup>2</sup>. El tratamiento con octreotida, un análogo de la somatostatina ha conseguido demostrar un retraso en el crecimiento del VRT, pero no ha conseguido enlentecer o mejorar el ritmo de caída del filtrado glomerular estimado en un seguimiento de 3 años<sup>2, 9</sup>. Su mecanismo de acción pasa por inhibir la acumulación de AMPc a nivel renal y a nivel hepático<sup>2,9</sup>. Es una línea de investigación con resultados favorables en modelos animales, y más estudios son necesarios en humanos para demostrar el beneficio de la terapia. En la actualidad, se están llevando a cabo estudios con Lanreotide<sup>2</sup>.

- **Inhibidores de la HMG-CoA reductasa:** el tratamiento con pravastatina ha mostrado a lo largo de 3 años enlentecer el crecimiento del VRTAA<sup>2</sup>. Sin embargo, análisis secundarios del estudio HALT-PKD detectaron que no había beneficio en la terapia con estatinas en pacientes con PQRAD, ya que no demostraron impacto en el VRT o en el declive del FG<sup>2</sup>.
- **Antagonistas de los receptores V2 de la vasopresina. Tolvaptan:** Los resultados más esperanzadores en tratamiento específico dirigido para la PQRAD, se han obtenido con el tratamiento con Tolvaptan, en el estudio TEMPO 3:4<sup>83</sup>. Comparado versus placebo, demostró disminuir la tasa de crecimiento del VRT, retrasar hasta en 5 años el declive del FG y conseguir mejoría sintomática, reduciendo la aparición de dolor lumbar clínicamente relevante, definido como la necesidad de ingesta de analgésicos<sup>83</sup>. Un análisis post hoc del estudio TEMPO 3:4, que excluía a los pacientes con menor riesgo de progresión, los 1A y 1B, demostró incluso mayor

beneficio en el resto de subgrupos, 1C, 1D y 1E<sup>92</sup>. Más adelante se profundiza en este tema.

- **Otros agentes:** distintos estudios experimentales se están llevando a cabo con una gran cantidad de agentes: 2-deoxyglucosa, metformina, venglustat, MicroRNA-17 son algunos ejemplos<sup>2,9</sup>. Todos ellos, basados en su papel antiproliferativo, y tratando de inhibir la cistogénesis<sup>2</sup>.

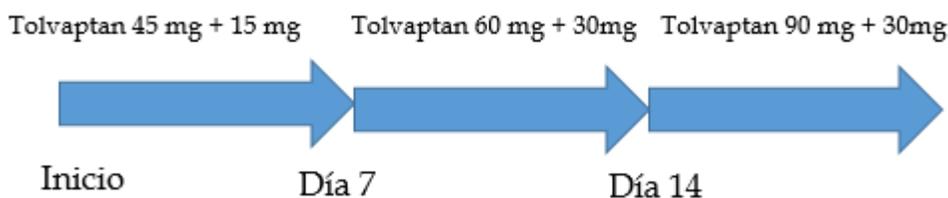
En el futuro, es posible que el tratamiento de la PQRAD pase por la necesidad de varios fármacos, para actuar a distintos niveles optimizando los resultados.

#### **1.14 Tolvaptan en pacientes con riesgo de rápida progresión**

Hasta hace poco, no había tratamiento alguno para retrasar la progresión de la PQRAD<sup>83</sup>. Estudios en modelos experimentales sugerían que podría ser beneficioso disminuir la secreción de ADH y AMPc, ya que son precursores de la progresión<sup>83</sup>. Se habían desarrollado estudios en esta línea, suprimiendo la liberación de ADH mediante ingesta hídrica elevada, eliminación genética de la vasopresina y bloqueadores del receptor V<sub>2</sub> de la vasopresina<sup>83</sup>. La importancia de la identificación de los pacientes con factores de rápida progresión viene dada desde que Torres et al publicaron el estudio TEMPO 3:4<sup>83</sup>.

Este estudio incluyó 1445 pacientes con PQRAD de hasta 129 centros a lo largo de todo el mundo, durante 3 años de seguimiento que recibieron Tolvaptan versus placebo<sup>83</sup>. Como criterios de inclusión se tuvieron en cuenta la edad (18 a 50 años), VRT de 750 ml o más, medido mediante RM, y FG de 60 ml/min o más, estimado mediante la fórmula de Cockcroft-Gaul<sup>83, 93</sup>. La dosis de Tolvaptan fue inicialmente de 45 mg en la mañana y 15 mg

tras 8 horas, con escalada semanal a 60 mg-30 mg y 90 mg-30 mg con el mismo horario (figura 8)<sup>83</sup>.



**Figura 8.** Esquema de escalada semanal de dosis.

Como *end point* primario se consideró el cambio anual en la tasa de crecimiento del VRT<sup>83</sup>. Como *end points* secundarios se consideraron la caída de función renal, medida por creatinina sérica, y progresión clínica, medida por eventos clínicos como dolor lumbar, hematuria y eventos urológicos<sup>83</sup>. Se aleatorizaron los 1445 pacientes a recibir Tolvaptan (961 pacientes) o placebo (484 pacientes)<sup>83</sup>. El 80.1% de los pacientes completaron el estudio a 3 años<sup>83</sup>. A lo largo de los 3 años de seguimiento, el VRT se incrementó 2.8% por año en el grupo Tolvaptan, versus 5.5% por año que incrementó en el grupo placebo<sup>83</sup>. Por tanto, Tolvaptan cambió el ratio de crecimiento en -2.7 por ciento puntos por año<sup>83</sup>. El efecto inicial, durante el primer año, fue mayor que en el segundo y tercer año<sup>83</sup>. El análisis por subgrupos mostró que el efecto beneficioso de Tolvaptan se mantuvo al estratificar por sexo, edad, volumen renal total basal, aclaramiento de creatinina estimado basal e HTA<sup>83</sup>. Además, se observó que la curva de caída del filtrado glomerular estimado disminuyó, desde el -3.81 anual con placebo hasta el -2.61 anual con Tolvaptan<sup>83</sup>. Esto es, una reducción del declive del filtrado glomerular de 10.1 a 6.8 ml/min/1.73m<sup>2</sup> a lo largo de 3 años<sup>94</sup>, un beneficio de 3.3 ml/min<sup>94</sup>. Al estratificar estos resultados por subgrupos, se vio

que se mantenía en todos los subgrupos, pero que era mayor en pacientes con más de 35 años, aquellos hipertensos, y en los que el VRT inicial era superior a 1500 ml<sup>83</sup>.

Los *end points* relacionados con la función renal se analizaron con las medidas tras completar la escalada de dosis, ya que se sabe que bajo el tratamiento con Tolvaptan se produce un incremento inicial, y reversible, de la creatinina sérica<sup>83</sup>. En otras esferas clínicas, los pacientes que estuvieron bajo tratamiento con Tolvaptan mostraron menos eventos clínicos relacionados con la PQRAD<sup>83</sup>. La reducción del dolor lumbar, por ejemplo, se constató rápidamente en aquellos pacientes que lo presentaban previamente, manifestando, posiblemente, un efecto rápido en la secreción de fluido y de la presión intraquística<sup>83</sup>. En el estudio Tempo 3:4, Tolvaptan se comportó como un fármaco seguro, ya que, a pesar de la aparición de los efectos adversos esperables relacionados con la acuareisis (sed, poliuria, nicturia, polidipsia), la aparición de eventos adversos graves ocurrió de forma similar en el grupo de Tolvaptan y el grupo placebo<sup>83</sup>. En ambos grupos, los efectos adversos graves fueron menores de 0.5%<sup>83</sup>. Hay que destacar, como efecto adverso grave que requiere monitorización importante, la elevación de alanina aminotransferasa (ALT) y BT, como se especifica a lo largo de la revisión (tabla 7)<sup>83</sup>.

**Tabla 7.** Efectos observados en estudios TEMPO 3:4.

Efectos beneficiosos	Efectos adversos
Menor incremento anual de VRT	Acuareisis (poliuria, polidipsia, nicturia...)
Menor caída de filtrado glomerular estimado	Hepatotoxicidad idiosincrática
Menores eventos clínicos (menos dolor lumbar)	

Para evaluar el efecto a más largo plazo, se mantuvieron a los pacientes en observación, durante 2 años más<sup>95</sup>. Fue el estudio Tempo 4:4, y objetivó que se mantenía el efecto beneficioso de Tolvaptan<sup>95</sup>. El estudio TEMPO 4:4 que fue diseñado para evaluar seguridad y eficacia del Tolvaptan, y para comparar curvas de VRT en tratamiento temprano versus inicio retrasado, se mostró que aunque la curva de crecimiento del VRT fue más beneficiosa en el brazo de inicio temprano, la diferencia no fue significativa<sup>4</sup>. También se ofrece un beneficio a largo plazo con un perfil de seguridad y tolerabilidad aceptable, no solo en pacientes con inicio temprano sino también en aquellos con inicio retrasado<sup>4</sup>.

Como consideraciones principales a estos estudios, hay que destacar que se reclutaron pacientes con estadios menos avanzados de la enfermedad (aclaramiento de creatinina estimado mayor de 60 ml por minuto) y que el hallazgo de efectos adversos a nivel hepático no era previsible<sup>4,95</sup>. Dos pacientes del estudio TEMPO 3:4, y un paciente del estudio TEMPO 4:4, mostraron alteraciones de laboratorio que se acogiesen a la definición de la ley de Hy, que es elevación de la ALT sérica superior a 3 veces el límite superior de la normalidad (LSN) del laboratorio, y dos veces el LSN de la BT sérica<sup>4,95</sup>. La monitorización analítica de los pacientes en estos estudios era cada 4 meses<sup>95</sup>. Para valorar el efecto de Tolvaptan en estadios más avanzados de la enfermedad poliquística, y para valorar el perfil de seguridad hepática del fármaco, se desarrolló el estudio Replicating Evidence of Preserved Renal Function: an Investigation of Tolvaptan Safety and Efficacy in ADPKD (REPRISE)<sup>96</sup>. En este estudio se reclutaron pacientes, o bien de 18 a 55 años con filtrado glomerular estimado de 25 a 65 ml/min o pacientes de 56 a 65 años con filtrado glomerular estimado de 25 a 44 ml/min (Tabla 8)<sup>96</sup>.

**Tabla 8.** Inclusión según edad y filtrado glomerular en estudio REPRISE.

Criterios de inclusión según edad y filtrado glomerular estimado en estudio REPRISE	
18 a 55 años	25 a 65 ml/min por 1.73m <sup>2</sup> .
56 a 65 años	25 a 44ml/min por 1.73m <sup>2</sup>

El filtrado glomerular estimado medio de la población del estudio fue de 41.0±11.1 ml/min<sup>96</sup>. El *end point* primario era cambios en el filtrado glomerular estimado desde su basal hasta el fin del seguimiento, al año<sup>96</sup>. Para monitorizar la seguridad del fármaco, se realizaron analíticas mensuales, en vez de cada 4 meses como en los anteriores estudios<sup>96</sup>. En pacientes con elevación de transaminasas más de 3 veces el LSN del laboratorio, o elevaciones en la BT de más de 2 veces el LSN del laboratorio, se discontinuó el fármaco<sup>96</sup>. El cambio medio de filtrado glomerular estimado al año fue de -2.34 ±0.24 ml/min en el grupo Tolvaptan, comparado con -3.61±0.24 ml/min, resultando en una diferencia de 1.27 ml/min<sup>96</sup>. El análisis por subgrupos mostró que el efecto beneficioso de Tolvaptan se mantuvo ajustando a sexo, filtrado glomerular estimado basal y estadio de ERC, salvo en el estadio 2<sup>96</sup>. Las curvas de cambio en el filtrado glomerular estimado fueron de -3.16±0.14 ml/min en el grupo Tolvaptan, versus -4.17±0.14 ml/min en el grupo placebo<sup>96</sup>, resultando en una diferencia de 1.01 ml/min<sup>96</sup>.

Dicho de otra manera, la administración de Tolvaptan en pacientes con estadio más avanzado de PQRAD resultó en un declive más lento del FG estimado, comparado con placebo, con una diferencia neta de 1.27 ml/min<sup>96</sup>. Son resultados concordantes con los arrojados por el estudio TEMPO 3:4<sup>83,96</sup>, donde el filtrado glomerular medio de la población del estudio fue de 81.6±29.6 ml/min<sup>96</sup>. Teniendo en cuenta el estudio TEMPO 4:4, donde el

efecto se mantuvo en el tiempo, y suponiendo que Tolvaptan continuase enlenteciendo el decremento del FG estimado en 1.27 ml/min, el tiempo de avance hasta ERC estadio 5 pasaría desde 6.2 años, hasta 9 años<sup>96</sup>. Y se esperaría un beneficio acumulado mayor, si el tratamiento se iniciase antes<sup>96</sup>.

Análisis posteriores usando datos de estos estudios corroboran el efecto beneficioso de Tolvaptan. Edwards et al<sup>94</sup> compararon de forma retrospectiva pacientes incluidos en los estudios con Tolvaptan en la Clínica Mayo con periodos de seguimiento de hasta 11 años, con controles de los estudios CRISP y HALT-PKD<sup>94</sup>. Usaron 3 consideraciones<sup>94</sup>. Primero compararon las curvas de FG y resultados en pacientes tratados con Tolvaptan y sus controles, para ver si la administración de Tolvaptan en un periodo variable de 1.1 a 11.2 años continúa disminuyendo el ratio de declive de forma mantenida en el tiempo<sup>94</sup>. En segundo lugar, analizaron las curvas de caída del FG en paciente tratados con Tolvaptan por duración del seguimiento, estratificando la PQRAD por gravedad y estadio de ERC, para valorar si el ratio de declive anual es estable en el tiempo y si difiere de aquellos pacientes no tratados<sup>94</sup>. Por último, se comparó el FG observado y predicho, para valorar si Tolvaptan alteraba el ratio de declive predicho<sup>94</sup>. En el primer punto, se encontró que los pacientes tratados con Tolvaptan tenían menores ratios de declive del FG, una reducción del 33% desde su FG, comparado con controles del estudio CRISP y HALT PKD<sup>94</sup>. En segundo punto, los ratios anuales de declive del filtrado glomerular no cambiaron a lo largo del tiempo, y fueron persistentemente menores en el grupo Tolvaptan que en placebo<sup>94</sup>. Por último, las diferencias entre el valor observado y predicho de filtrado glomerular estimado se incrementaban con la duración del seguimiento<sup>94</sup>. El efecto beneficioso de Tolvaptan era

mayor cuando el filtrado glomerular estimado basal usado es el observado al mes de inicio de tratamiento, tras la escalada de dosis, por el ya mencionado incremento de creatinina sérica inicial y reversible<sup>94</sup>.

En resumen, concluyen que el efecto de Tolvaptan en el filtrado glomerular estimado en pacientes con PQRAD es mantenido en el tiempo, acumulativo y consistente con un potencial retraso en la necesidad de terapias de reemplazo renal<sup>94</sup>.

### **1.15 Recomendaciones para la práctica clínica e indicación de tratamiento:**

Las agencias estatales de medicamentos han ido aprobando a lo largo del mundo el uso de Tolvaptan (Jinarc®) como tratamiento para pacientes con PQRAD y criterios de rápida progresión que se beneficiarían de recibir Tolvaptan para enlentecer el crecimiento de quistes y la progresión de la enfermedad, y se han elaborado diversas guías de actuación para seleccionar a estos pacientes.

La European Renal Association- European Dialysis and Trasplant Association (ERA-EDTA,) junto a la European Renal Best Practice (ERBP), publicaron sus recomendaciones en esta línea<sup>40</sup>. Para elaborarlas, tuvieron en cuenta la ficha de la European Medicines Agency (EMA) que establece, como primera medida, la identificación de estadio de ERC y la edad, y segundo la definición de enfermedad rápidamente progresiva<sup>40</sup>. En cuanto estas primeras consideraciones, la ERA-EDTA y ERBP establecen que el Tolvaptan puede ser prescrito en pacientes adultos con PQRAD con edad por debajo de 30 años con ERC estadios 1-3A (FG >45 ml/min) con criterios de rápida progresión<sup>40</sup>, no comenzar Tolvaptan en pacientes con edades comprendidas entre los 30 y 40 años con ERC estadio 1 (FG >90 ml/min)<sup>40</sup>, y

recomiendan no comenzar con Tolvaptan en pacientes con edades comprendidas entre los 40 y 50 años con ERC estadios 1 ó 2 (FG>60 ml/min)<sup>40</sup>.

**Tabla 9.** Criterios para indicación de Tolvaptan.

Criterios de comienzo de tolvaptan según edad y filtrado glomerular estimado.	
Edad (años)	Filtrado glomerular estimado (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )
18-30	>45
30-40	45-90
40-50	45-60

El estudio TEMPO 3:4 incluyó pacientes con filtrado glomerular estimado superior a 60 ml/min mediante la fórmula de Cockcroft-Gault<sup>83</sup>. Sin embargo, teniendo en cuenta que la creatinina sérica sobreestima el cálculo del filtrado glomerular, debido a la secreción tubular de creatinina, se deduce que en el estudio TEMPO 3:4 se incluyeron pacientes con filtrados glomerulares inferiores a 60 ml/min<sup>40</sup>. Se realizaron análisis *post hoc*, cuyo resultado fue que en estos pacientes la eficacia del tratamiento era similar<sup>40</sup>. Por ello, la ERA-EDTA y ERBP recogen en sus recomendaciones a pacientes con ERC estadio 3a. Sin embargo, el número de pacientes con ERC estadio 3b (30-45 ml/min) fue muy limitado, por lo que no los recogen de momento en sus recomendaciones<sup>40</sup>. Tras el estudio TEMPO 3:4, se reclutaron pacientes para la elaboración del estudio REPRISE, mencionado anteriormente, ampliando criterios de inclusión por edad y filtrado<sup>40</sup>. Se reclutaron 1300 pacientes con estadios más avanzados de ERC y FG más bajos, que presentaran 18 a 55 años con FG estimado de 25 a 65 ml/min<sup>4</sup> ó 56 a 65 años con filtrados glomerulares de 25 a 44 ml/min con histórico evolutivo de declive de más de 2 ml/min al año<sup>4</sup>.

La ERA-EDTA y ERBP tuvieron en cuenta las recomendaciones de la UK National Institute for Health and Care Excellence (NICE)<sup>97</sup>, en las cuales se excluyó a los pacientes con ERC estadio 1 de recibir tratamiento, argumentando que, en el estudio TEMPO 3:4, el efecto renoprotector parece ser menor en ERC estadio 1, y basándose en el análisis costo-efectivo<sup>97</sup>. Sin embargo, estas afirmaciones están basadas en los cambios en el FG, y como hemos mencionado anteriormente, esta variable puede ser de difícil interpretación en la PQRAD debido a la lenta progresión de la enfermedad en cuanto a cambios en el filtrado glomerular se refiere<sup>40</sup>. Cuando usamos los cambios en el VRT en vez de los cambios en el FG, no se aprecia menor efecto renoprotector en estadios iniciales de la ERC<sup>40</sup>. Por ello, el documento de consenso de la ERA-EDTA y ERBP recoge que no hay indicios sugerentes de que el Tolvaptan sea menos efectivo en retrasar la progresión de la enfermedad en pacientes jóvenes con ERC estadio 1<sup>40</sup>.

En lo relativo a la edad, los protocolos actuales recogen que no hay evidencia suficiente para recomendar el inicio del Tolvaptan en pacientes mayores de 50 años<sup>40</sup>. Para defender su posición, sugieren que el pronóstico de la enfermedad debe tener en cuenta el grado de ERC en conjunción con la edad, y que FG relativamente altos para la edad iría en contra de los criterios de rápida progresión<sup>40</sup>. Esto haría inviable tener más de 50 años y filtrados superiores a 45 ml/min si se es rápido progresador<sup>40</sup>.

Para la definición de enfermedad rápidamente progresiva, se considera que los marcadores más importantes siguen siendo la función renal, definida por el FG, y el VRT<sup>40</sup>. Como hemos mencionado anteriormente, la medida del cambio del FG estimado tiene un valor limitado en estadios iniciales de la enfermedad por su estabilidad durante periodos

de tiempo prolongados<sup>40</sup>. Sin embargo, el VRT típicamente incrementa en estadios iniciales<sup>40</sup>. Se ha mostrado que cambios en el VRT predicen cambios en el FG estimado, y que tanto los cambios en el VRT como el VRT basal pueden predecir una peor evolución del FG<sup>32, 43</sup>.

La mejor manera de identificar la rápida progresión de la enfermedad con cambios en el FG es disponiendo de analíticas previas<sup>40</sup>. De esta manera, en función del FG el grupo ERA-EDTA y ERBP establecen que serán rápidos progresores si:

- Hay declive del FG estimado mayor o igual a 5 ml/min en un año<sup>40</sup>.
- Hay declive medio anual del FG mayor o igual a 2.5 ml/min durante 5 años<sup>40</sup>.

En cuanto al crecimiento del VRT, se corresponde con un incremento del volumen cístico<sup>40</sup>. El método más fiable y con menos riesgos para el paciente para establecer el VRT es la RM<sup>40</sup>. Cambios en el VRT podrían identificarse cada 6 meses<sup>40</sup>. El grupo, recomienda realizar RM cada 6 a 12 meses para detectar cambios en el VRT<sup>40</sup>. Además de la medición directa del VRT, se puede usar la ecuación elipsoide para derivar el volumen<sup>40</sup>. Es difícil que los sistemas de salud de todo el mundo puedan asumir una carga elevada de peticiones de RM, por los costes y listas de espera, por lo que se especula que podrían detectar estos cambios mediante ecografía. De momento, se considera que la variabilidad interindividual e interobservador de la ecografía es demasiado grande, pero en el futuro será interesante que se desarrollen estudios en esta línea para ver la precisión de la prueba<sup>40</sup>. En cuanto al VRT medido por RM, el grupo establece que un incremento superior al 5% anual en el VRT

en repetidas determinaciones (preferiblemente 3 ó más, separadas por 6 meses entre sí) definen rápida progresión<sup>40</sup>.

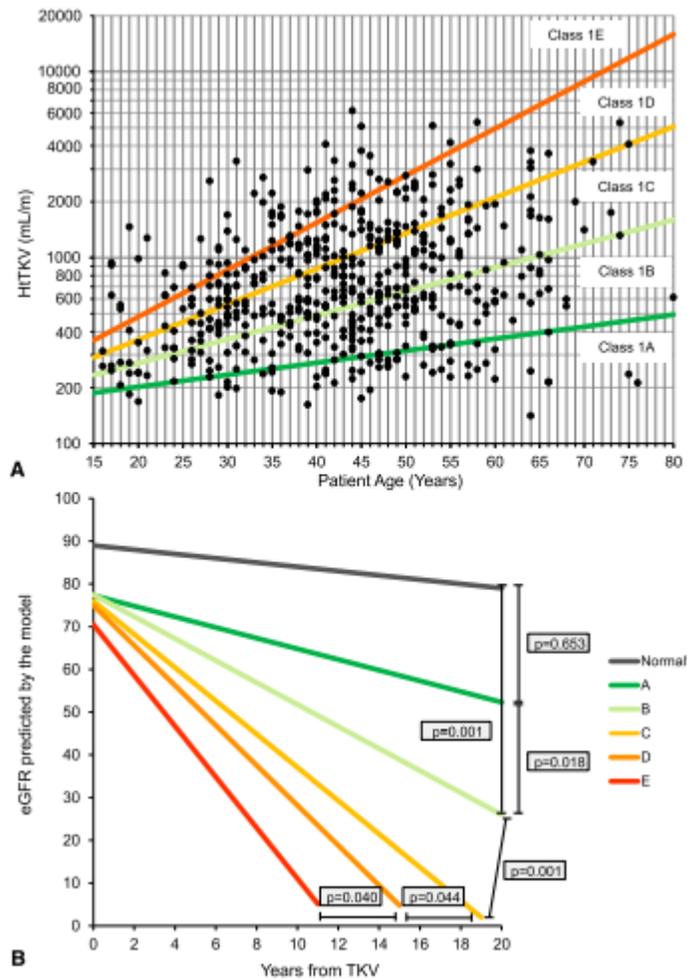
Sin embargo, en la práctica clínica habitual, no siempre se dispone de datos históricos del paciente<sup>40</sup>. Además, es lógico pensar que el VRT tendrá que ajustarse al tamaño y edad del paciente<sup>40</sup>. Con estos conceptos, se ha elaborado una herramienta para clasificar a los pacientes en función de una medida aislada del VRT mediante RM<sup>40</sup>. Esta herramienta se elaboró a partir de un estudio de Irazábal et al<sup>32</sup> con 590 pacientes, extrayendo los datos de la Mayo Clinic Translational PKD Center con RM o TC disponibles como método de validación interna y con una cohorte de pacientes del estudio CRISP como validación externa<sup>32</sup>. Se estableció una clasificación de las variantes poliquísticas, se dividieron en una “clase 1” o típica<sup>32</sup>. Esta, correspondía a la forma de distribución de quistes bilateral y difusa, en la que todos los quistes contribuyen de manera similar al VRT<sup>32</sup>. En la segunda, “clase 2” o atípica, se distingue una subclase “A” para aquellas variantes “unilaterales” y difusas, para aquellas “segmentarias” en un polo renal, para las llamadas “asimétricas”, que tendrían un riñón con afectación difusa y el contralateral con de 2 a 10 quistes que no contribuyan a más de 30% del VRT, y para las “*Lopsided*” con distribución difusa y que no contribuyan más de un 50% al VRT<sup>32</sup>. Además, distinguen una subclase “B” para aquellas variantes con quistes bilaterales y difusos, pero con uno o ambos riñones atróficos, sugerentes de algún otro proceso acompañante<sup>32</sup>.

**Tabla 10.** Subclases de PQRAD. Extraída y modificada de Irazabal MV, Rangel L J, Bergstralh EJ et al. Imaging classification of autosomal dominant polycystic kidney disease: a simple model for selecting patients for clinical trials. J Am Soc Nephrol 2015; 26: 160-172<sup>32</sup>.

Clase y subclase	Descripción
1: PQRAD típica	Distribución bilateral y difusa. Todos los quistes contribuyen de forma similar al VRT
2: PQRAD atípica	
A	
Unilateral	Distribución difusa en un único riñón, causando crecimiento unilateral.
Segmentario	Quistes en un único polo de un único riñón.
Asimétrico	Afectación difusa con marcado crecimiento en un riñón, con afectación moderada o mínima del contralateral.
Lopsided	Distribución bilateral con quistes atípicos, donde menos de 5 quistes suponen más del 50% del VRT.
B	
Presentación bilateral con atrofia unilateral	Distribución difusa en un riñón causando marcado crecimiento, con atrofia contralateral
Presentación bilateral con atrofia bilateral	Función renal alterada, sin crecimiento renal (<14.5 cm) y reemplazo renal por quistes con atrofia del parénquima.

Se establecieron 5 categorías para la poliquistosis clase 1 (1A-1E)<sup>32</sup>. Para dividirlos en estas categorías, se usa el VRTAA y edad, calculado a través de la ecuación elipsoide obtenida por RM<sup>32</sup>. Esta clasificación propuesta, podría predecir el declive del FG y la progresión a ERC en PQRAD<sup>32</sup>. La tasa anual de crecimiento renal es de menos del 1.5% para la clase 1A, 1.5% a 3% en la clase 1B, 3% a 4.5% en la clase 1C, 4.5% a 6% en la clase 1D, y más del 6% en la clase 1E<sup>32</sup>. La frecuencia de ERCT a los 10 años pasa por el 2.4% en estadio 1A, 11% en el estadio 1B, 37.8% en el estadio 1C, 47.1% en el estadio 1D, y el 66.9% en estadio 1E<sup>32</sup>, en base a la progresión de la tasa de crecimiento del VRTAA y estimado según la ecuación elipsoidea, que es una forma sencilla de hacerlo en la práctica clínica<sup>32</sup>. Los pacientes que se categoricen en las clases 1C, 1D y 1E serán considerados de rápida progresión<sup>32</sup>. Además, la edad media decrece progresivamente cuando vamos de la

categoría 1A a la 1E, mostrando que estos últimos suelen ser más jóvenes<sup>32</sup>. Un paciente puede cambiar de subclase a lo largo de la evolución de la enfermedad<sup>32</sup>. Un 11.7% de los pacientes de la subclase B progresaron a otra subclase superior<sup>32</sup>. En el caso de la subclase 1C el cambió de subclase ocurrió en un 15.6% de los pacientes<sup>32</sup>. En la clase 1D, un 11.5% de los pacientes progresaron a la clase 1E<sup>32</sup>.



**Figura 9.** Extraída de Irazabal MV, Rangel L J, Bergstralh EJ et al. Imaging classification of autosomal dominant polycystic kidney disease: a simple model for selecting patients for clinical trials. J Am Soc Nephrol 2015; 26: 160-172<sup>32</sup>.

La ecuación elipsoide desarrollada por este grupo permite reconocer a los pacientes con mayor riesgo de progresión, ayudando de esta manera a identificar a qué pacientes se debe tratar con medidas terapéuticas<sup>32</sup>. Esta herramienta está disponible online<sup>98</sup>.

A pesar de los inconvenientes de la ecografía, los estudios del CRISP sugieren que una longitud renal por ecografía superior a 16.5 cm predice ERC estadio 3a en un periodo de 8 años<sup>32,40</sup>. El VRT con ecuación elipsoide también se podría estimar con ecografía, pero con esta técnica es menos preciso y los expertos no lo recomiendan<sup>32</sup>. Esta clasificación la elaboraron para la elección de pacientes para ensayos clínicos, pero en estudios posteriores quedó validada para la práctica clínica<sup>32</sup>. En base a estas herramientas, se establecen 4 recomendaciones más<sup>40</sup>:

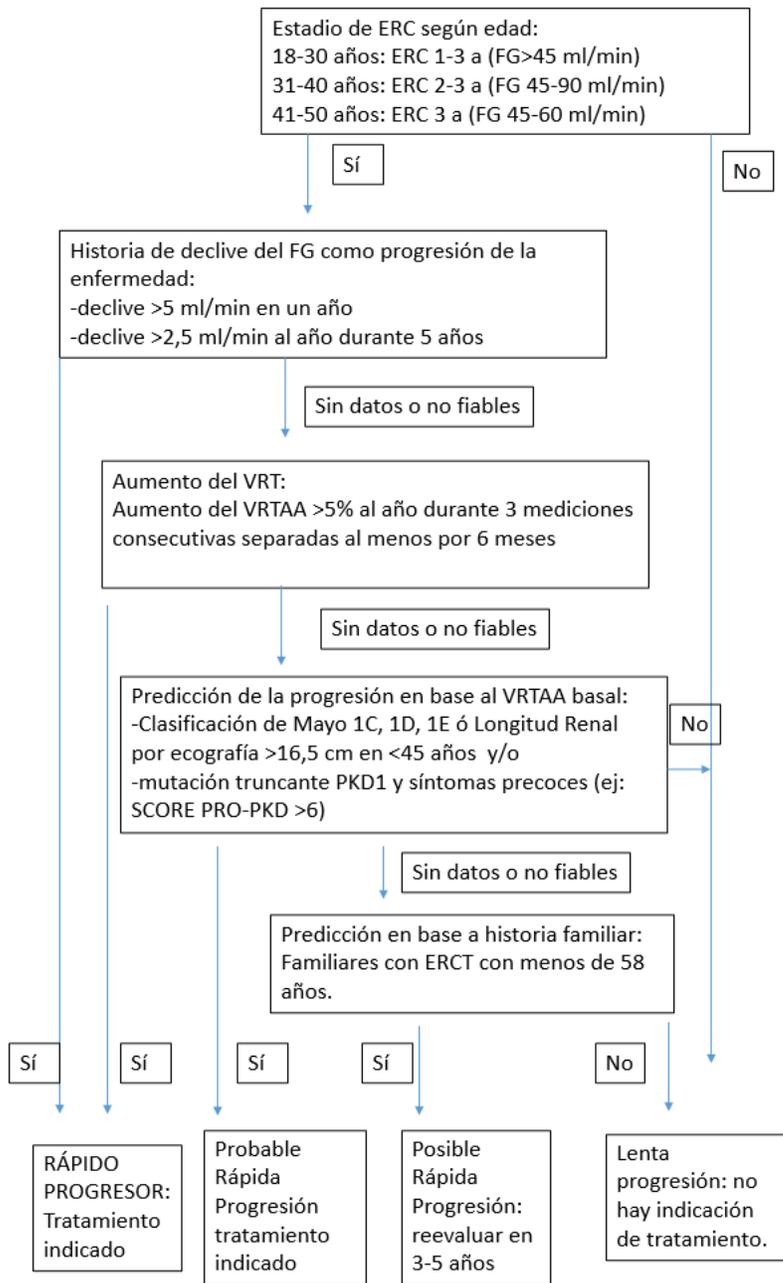
- Se recomienda usar la clasificación de la PQRAD de la Clínica Mayo para el VRTAA y edad para definir 5 clases de pacientes, 1A-1E, en la forma de presentación típica<sup>40</sup>.
- Se sugiere que los pacientes con estadios 1C-1E de la Clínica Mayo corresponden a rápidos progresores<sup>40</sup>.
- Se sugiere que en los pacientes con morfología atípica, la evolución rápidamente progresadora es poco probable<sup>40</sup>.
- Se sugiere que en pacientes menores de 45 años y con una LR superior a 16.5 cm medidos por ecografía, es probable la rápida progresión<sup>40</sup>.

Otra forma de estratificar el riesgo de progresión es con criterios genéticos y clínicos<sup>40</sup>. Se ha mencionado anteriormente que las mutaciones truncantes en PKD1 cursan con una progresión más rápida que aquellos con PKD2<sup>40</sup>. Estos datos genéticos junto con otros

clínicos sirvieron para elaborar la puntuación PROPKD, como especificábamos anteriormente<sup>44</sup>. En base a esta puntuación, el grupo ERA-EDTA y ERBP establecen que pacientes con mutación truncante en PKD1 junto a inicio temprano de los síntomas clínicos, que resulte en una puntuación PROPKD superior a 6, sugieren rápida progresión<sup>40</sup>.

Por último, para elaborar el algoritmo de decisión, usan los antecedentes familiares<sup>40</sup>. A pesar de la variabilidad intrafamiliar, se ha demostrado que pacientes con familiares en segundo grado de parentesco que han requerido TRS antes de los 58 años tienen una alta sensibilidad (75%) y especificidad (100%) para estar afectados por mutación en el gen PKD1<sup>40</sup>. Con todo ello, la recomendación del grupo es que pacientes con historia familiar de ERCT antes de los 58 años sean reevaluados en 3-5 años para comprobar si cumplen los criterios de rápida progresión<sup>40</sup>.

Teniendo en cuenta sus recomendaciones, la ERA-EDTA establece un algoritmo para ayudar en la práctica clínica diaria a identificar si un paciente con PQRAD presenta criterios de rápida progresión teniendo en cuenta el declive de la función renal, crecimiento del VTR, o criterios clínicos y genéticos recogidos en la clasificación PROPKD, y si con ello es susceptible de recibir Tolvaptan<sup>40</sup>. Con este algoritmo de decisión, pretenden ofrecer una herramienta que recoge los marcadores de rápida progresión más fiables<sup>40</sup>. El algoritmo es el siguiente (figura 10<sup>7</sup>):



**Figura 10.** Extraída y modificada de Recomendaciones de la Sociedad Castellano-Astur-Leonesa de Nefrología (SCALN) para el tratamiento de la Poliquistosis Renal Autosómica Dominante (PQRAD)<sup>7</sup>.

### **1.16 Tolerabilidad y reacciones adversas:**

En cuanto a la tolerabilidad y seguridad, los efectos adversos llevaron a la discontinuación del fármaco en un 6.8% de los pacientes en el estudio REPRISE, la mayoría de ellos, secundariamente a la acuarexis<sup>96</sup>. Un 10.9% de los pacientes que recibían Tolvaptan presentaron efectos adversos hepáticos, comparados con un 5.3% de los que recibían placebo<sup>96</sup>. Un 4.6% de los pacientes que recibían Tolvaptan presentaron efectos adversos hepáticos graves<sup>96</sup>. Elevaciones en la ALT superiores a 3 veces el LSN ocurrieron en un 5.6% de los casos<sup>96</sup>. En el estudio TEMPO 3:4, esto ocurrió en el 4.9% de los pacientes<sup>83,99</sup>. En todos ellos, las alteraciones analíticas se corrigieron tras suspender el fármaco, volviendo a la normalidad<sup>99</sup>. En el estudio REPRISE, ningún paciente cumplió criterio de ley de Hy, probablemente porque al realizar una monitorización más frecuente, se identificaban las alteraciones antes, llevando a una interrupción más temprana de la noxa<sup>96</sup>. En el estudio TEMPO 3:4, con revisiones más espaciadas, la ley de Hy se cumplió en 2 pacientes<sup>83, 99</sup>. En base a estos efectos adversos, y tras los resultados de seguridad de los estudios TEMPO 3:4 y REPRISE, la EMA establece que se debe monitorizar mensualmente la función hepática analítica durante los primeros 18 meses de tratamiento<sup>40,100</sup>. Este periodo viene dado porque la mayoría de reacciones adversas hepáticas se dieron durante los primeros 18 meses de tratamiento en los pacientes que cumplieron la ley de Hy<sup>40</sup>, concretamente entre los días 60 y 240<sup>96</sup>. Para evaluar la seguridad del fármaco a nivel hepático, se elaboró un comité de hepatólogos expertos, independientes, que evaluaron de modo ciego todos los casos de hepatotoxicidad registrados tanto en pacientes poliquísticos, como en aquellos pacientes no poliquísticos que estaban en tratamiento con Tolvaptan por

otra causa<sup>99</sup>. Se decidió usar la ALT en lugar de AST ya que la ALT es un indicador más sensible de daño hepático que la AST o que la BT, y se eleva en situación de hepatotoxicidad mediada por fármacos antes que éstas<sup>99</sup>. A aquellos sujetos en los que se eleva la ALT, se sugiere discontinuar el tratamiento antes de que el daño hepático progrese y se eleve la BT<sup>99</sup>. En el estudio TEMPO 3:4 también se observó un desequilibrio entre pacientes tratados y no tratados en lo que respecta a elevaciones de AST>3 veces el LSN sin elevaciones de la BT<sup>99</sup>. En los pacientes en los que se vio esta situación, se evaluó por el comité de expertos en el estudio REPRISÉ<sup>99</sup>. En 17 casos se evaluó como probable, altamente probable o definitivo que fuese por el tratamiento recibido, y en 16 de estos 17 casos, se comprobó que estaban en tratamiento con Tolvaptan y no con placebo<sup>99</sup>. Dos pacientes del grupo Tolvaptan experimentaron la ley de Hy<sup>83</sup>. No se observó una clara relación dosis dependiente, ya que si bien la mayoría de pacientes se encontraban a dosis máxima, no hubo diferencias significativas<sup>99</sup>.

En todos los pacientes que se objetivaron anomalías en la función hepática analítica, se revirtieron las mismas con el cese del fármaco<sup>99</sup>. En la mayoría de los pacientes, los niveles de ALT retornaron a inferior a 3 veces el LSN en 40 días (de 1 a 4 meses)<sup>99</sup>. No había correlación entre el pico de ALT y el tiempo en descender a niveles por debajo de 3 veces el LSN<sup>99</sup>. En el momento de la elaboración de este manuscrito, se ha reportado un caso de necesidad de trasplante hepático en un paciente de Japón<sup>4</sup>. Algunos pacientes fueron re-testados a comenzar de nuevo Tolvaptan cuando cedió la elevación de ALT<sup>99</sup>. Aproximadamente, la mitad de estos pacientes toleraron el fármaco al reintroducirlo<sup>99</sup>. La otra mitad, experimentaron elevación rápida de ALT ante la exposición por lo que se

suspendió el tratamiento definitivamente<sup>99</sup>. Es posible, que los pacientes con PQRAD sean más susceptibles al daño hepático asociado a Tolvaptan que otras poblaciones<sup>99</sup>.

Se deben seguir realizando análisis con frecuencia hasta estabilidad analítica o clínica<sup>99</sup>. En ese momento se podría valorar reintroducir Tolvaptan<sup>99</sup>. Si los niveles de ALT y AST se mantienen por debajo de tres veces el LSN, se puede continuar el tratamiento, a dosis más bajas o manteniendo supervisión más frecuente<sup>99</sup>. Sin embargo, en ficha técnica establecen que “la práctica clínica actual sugiere que se debe interrumpir el tratamiento con JINARC una vez se confirme el aumento o alteración sostenida de las concentración de transaminasas, e interrumpirse definitivamente en caso de producirse aumentos significativos y/o si persisten los síntomas clínicos de daño hepático” (tabla 11).

**Tabla 11.** Criterios de interrupción permanente de Tolvaptan.

<b>Interrupción permanente de Tolvaptan si:</b>
ALT o AST > 8 veces el LSN
ALT o AST >5 veces el LSN durante más de 2 semanas
ALT o AST >3 veces el LSN y BT >2 veces o INR >1,5
ALT o AST >3 veces + clínica de daño hepático.

El inicio de Tolvaptan se asocia a una caída rápida y reversible del filtrado glomerular, que puede variar desde -0.7 a -7,8 ml/min. Cambios hemo e hidrodinámicos son los que explican este proceso<sup>40, 101</sup>. Se sugiere que tiene que ver con vasoconstricción preglomerular, que resulta en una disminución de la presión intraglomerular<sup>101</sup>. Además, se produce una poliuria que favorece la depleción de volumen por deshidratación<sup>101</sup>. Otro mecanismo es que al haber una menor estimulación del receptor de la vasopresina V2, disminuye el ciclo de la urea, con un consecuente menor feedback del túbulo-glomerular<sup>101</sup>.

Por último, es posible que los niveles circulantes de vasopresina lleven a un coeficiente de ultrafiltración glomerular menor, por constricción de las células mesangiales mediadas por el receptor V1a<sup>101</sup>, resultando en un menor FG.

En el estudio TEMPO 3:4 se excluyeron pacientes con diabetes mellitus mal controlada, en tanto a que Tolvaptan puede causar hiperglucemia<sup>99</sup>. El mecanismo viene dado porque al bloquear el receptor V2 se produce un aumento compensatorio de la vasopresina circulante, que estimula la producción hepática de glucosa<sup>102</sup>. Otro supuesto importante en el que debería reconsiderarse la indicación de Tolvaptan es en aquellos pacientes con problemas de la vía urinaria que pudieran traducirse en obstrucción de esta, por ejemplo, en disfunciones de la vejiga<sup>99</sup>. Al aumentar la cantidad total de diuresis en 24 horas, podría precipitarse un fracaso post-renal<sup>99</sup>. También se ha de tener precaución en pacientes con antecedentes de gota, y aquellos que se encuentren en tratamiento simultáneo con diuréticos<sup>99</sup>. El grupo de la ERA-EDTA recoge, en su artículo publicado en la *Nephrology Dialysis Transplantation (NDT)*<sup>40</sup>, otras contraindicaciones, advertencias especiales y precauciones para el uso del Tolvaptan en pacientes con PQRAD recogidas de la ficha técnica de la EMA, y posteriormente adaptadas por el documento de consenso de la SCALN en la siguiente tabla<sup>7,40,100</sup> (tabla 12):

**Tabla 12.** Extraída y modificada de Recomendaciones de la Sociedad Castellano-Astur-Leonesa de Nefrología (SCALN) para el tratamiento de la Poliquistosis Renal Autosómica Dominante (PQRAD)<sup>7</sup>.

Contraindicaciones:
<p>Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.</p> <p>Elevación de las enzimas hepáticas y/o signos o síntomas de lesión hepática.</p> <p>Depleción de volumen.</p> <p>Hipernatremia.</p> <p>Pacientes sin acceso al agua o percepción de sed.</p> <p>Embarazo y/o lactancia.</p>
Precauciones:
<p>Hepatotoxicidad idiosincrática: elevación de ALT, AST o bilirrubina sérica.</p> <p>Acceso al agua: debe existir capacidad para hidratarse.</p> <p>Problemas con la vía urinaria: prostatismos.</p> <p>Alteraciones hidroelectrolíticas: hipernatremia.</p> <p>Anafilaxia</p> <p>Diabetes mellitus: se ha sugerido la hiperglucemia como efecto adverso</p> <p>Hiperuricemia.</p>

Gansevoort et al<sup>40</sup> recomiendan instruir a los candidatos a tratamiento con Tolvaptan en la identificación de los posibles efectos adversos y en las modificaciones del estilo de vida<sup>40</sup>. Se les debe explicar que es necesario que discontinúen el tratamiento cuando presenten diarrea o vómitos, para evitar una deshidratación excesiva<sup>40</sup>. También tendrán que ingerir cantidades notables de líquidos, así como 1 ó 2 vasos de agua antes de dormir, para evitar la misma<sup>40</sup>. Dado que la diuresis podrá alcanzar los 5 ó 6 litros diarios con la dosis máxima de Tolvaptan, presentarán sed, boca seca, poliuria, nicturia y mal

descanso nocturno por la misma<sup>40</sup>. Estos efectos adversos pueden llegar a ser muy limitantes en la rutina diaria de los pacientes, y sin embargo únicamente se registraron un 7.4% de abandonos de tratamiento en los pacientes tratados con Tolvaptan<sup>40</sup>. Esto se explica por la alta motivación que tienen los pacientes con antecedentes familiares de PQRAD, al haber sido testigos del sufrimiento de sus seres queridos<sup>40</sup>.

Como consideraciones adicionales, se han realizado estudios post hoc para evaluar eventos adversos acuaréticos<sup>4</sup>. Tras tres años de tratamiento, el 75% de los pacientes en el brazo de Tolvaptan refirieron que podrían tolerar el fármaco y sus efectos durante el resto de su vida<sup>4</sup>.

### **1.17 Justificación y oferta de tratamiento a la población**

Antes de comenzar a administrar el tratamiento, mientras se encontraba en fase de aprobación en nuestro medio hospitalario, se hizo una exhaustiva búsqueda de pacientes con la patología en nuestras consultas, de cara a formar una base de datos sobre la cual poder optimizar el ofrecimiento del tratamiento a la población. El hecho de encontrar un número alto de pacientes en estadios iniciales de la enfermedad es importante ya que será la base sobre la que tratar pacientes con criterios de rápida progresión, donde aplicar una medida terapéutica será efectiva y eficiente.

Como hemos venido mencionando a lo largo del trabajo, los criterios de rápida progresión no siempre han estado bien definidos. Básicamente, lo que se ha hecho a lo largo de estos años es valorar, mediante criterios de caída del filtrado glomerular, tamaño renal, o criterios clínicos (PROPKD), y en función de la edad, qué pacientes evolucionan de

manera más agresiva. Los estudios de Irazábal et al<sup>32</sup>, y los criterios de inclusión en el estudio TEMPO 3:4 de Torres et al<sup>83</sup>, han sido los que han definido de manera más esquemática estos criterios. En base a ellos, seleccionamos de nuestra población a los pacientes con criterios de rápida progresión.

Es importante hacer hincapié no sólo en las características según estadio de ERC, que viene indicado por el FG, sino también en las características según la edad del paciente. Esto es porque son los dos primeros elementos en los que hay que fijarse en la práctica clínica diaria para decidir si se cumple o no criterios de rápida progresión, y por tanto, si se beneficiará de iniciar tratamiento<sup>40</sup>. En pacientes más jóvenes, los criterios analíticos de recibir tratamiento (FG) siempre serán más amplios, pues aunque sean pacientes rápidos progresadores, al ser jóvenes no habrán tenido suficiente tiempo de evolución como para objetivar un declive del FG estimado. En ellos, será más importante fijarse en el VRT y VRTAA para comenzar tratamiento y ofrecer un potencial tratamiento exitoso al mayor número de pacientes que realmente se beneficien de ello<sup>40</sup>.

Los criterios de inclusión en el estudio TEMPO 3:4 son los que se han aceptado por las distintas guías como criterios de inicio de Tolvaptan<sup>7, 40</sup>. Sin embargo, en los últimos años se ha ampliado el conocimiento y se ha demostrado también beneficio del tratamiento en pacientes con criterios más expandidos<sup>96</sup>. Por ello, los comités de expertos valoran el inicio de tratamiento no sólo en estos pacientes, sino en aquellos que cumplen criterios de inclusión en el estudio REPRIS<sup>96</sup>. Recordemos que según estos criterios se ampliaría la edad y el FG límites a los que indicar el tratamiento. Se podría iniciar el tratamiento cuando el

paciente tuviese 18 a 55 años con 25 a 65 ml/min de FG estimado, y también cuando el paciente tuviese de 56 a 65 años con FG estimado de 25 a 44 ml/min<sup>96</sup>.



## **2. Objetivos**



## **2.1 Objetivo general**

El objetivo general es el desarrollo de nuevas herramientas que nos permitieran monitorizar la eficacia del Tolvaptan en pacientes con ERC secundaria a PQRAD estadio 1 a 3 y con factores de riesgo de rápida progresión, basado en un panel optimizado de biomarcadores urinarios y sanguíneos que correlacionamos con los parámetros utilizados hasta el momento.

## **2.2 Objetivos específicos**

Los objetivos específicos eran los siguientes:

1. Incluir pacientes y obtención de muestras: incluimos, hicimos el seguimiento y recogimos los datos clínicos relevantes de 25 pacientes con ERC secundaria a PQRAD estadio 1-3 con factores de riesgo de rápida progresión de la enfermedad tratados con Tolvaptan.
2. Evaluar la eficacia del Tolvaptan a través de la medición de la osmolaridad urinaria. Quisimos constatar la existencia o no de modificaciones en el volumen urinario, ácido úrico, aclaramiento osmolar y de agua libre, ratio proteína/creatinina y albúmina/creatinina en orina. Confirmamos la seguridad del Tolvaptan determinado por la presencia de eventos adversos, signos vitales, controles analíticos.
3. Evaluamos los diferentes factores de riesgo de progresión de ERC en los pacientes con PQRAD tratados con Tolvaptan: Función renal, desarrollo o

progresión de HTA, desarrollo o progresión de dolor renal, desarrollo o progresión de albuminuria.

4. Cuantificamos y evaluamos la evolución de la función y el daño renal mediante marcadores urinarios y sanguíneos: cuantificamos los niveles urinarios y sanguíneos de un panel de biomarcadores de ERC en pacientes con PQRAD y valoramos su evolución a lo largo de un año de tratamiento con Tolvaptan.
5. Determinamos el VRT mediante RMN basal y tras 12 meses de tratamiento con Tolvaptan.
6. Con todas las variables obtenidas, establecimos un sistema multiparamétrico de monitorización y optimización farmacológica del Tolvaptan: Establecimos correlación entre la función renal, VRT, osmolaridad urinaria, y la cuantificación de biomarcadores urinarios y sanguíneos, y evaluamos en qué estadio es más favorable su utilización en nuestra población.

# **3. Material y Métodos**



- **3.1 Tipo de estudio y población de estudio:**

Para conseguir los objetivos propuestos, diseñamos un estudio descriptivo, observacional y transversal.

La población de estudio incluyó pacientes tratados por el Servicio de Nefrología del Complejo Asistencial Universitario de Salamanca (CAUSA) y en el Servicio de Nefrología del Complejo Asistencial Universitario de León (CAULE) entre Enero y Septiembre del 2018 con el diagnóstico de ERC estadio 1, 2 ó 3 secundario a PQRAD con factores de riesgo de rápida progresión, que iniciaron tratamiento con Tolvaptan. Los factores de riesgo de rápida progresión de la enfermedad definidos con respecto a los criterios ya mencionados (tabla 13).

**Tabla 13.** Criterios de rápida progresión para inclusión en el estudio.

Criterios de rápida progresión para inclusión en nuestro estudio
Declive de filtrado glomerular $> 5$ ml/min/1.73 m <sup>2</sup> en un año ó declive $\geq 2.5$ ml/min/1.73 m <sup>2</sup> al año durante 5 años.
Aumento del VRT retrospectivo medido por RMN $> 5\%$ por año en más de 3 medidas separadas por más de 6 meses .
Clasificación de Clínica Mayo 1C, 1D ó 1E por RMN o longitud renal $>16,5$ cm en ecografía renal.
Score PRO PKD superior a 6

- **3.2 Criterios de inclusión:**

- Hombres y mujeres de entre 18 y 50 años, con diagnóstico de PQRAD basado en los criterios ecográficos de Ravine.
- Firma del consentimiento informado.

- Compromiso de utilización de métodos anticonceptivos durante la toma de Tolvaptan.
- Filtrado glomerular de más 45 ml/min si tiene entre 18 y 30 años, filtrado glomerular de 45 a 90 ml/min si su edad está comprendida entre 30 y 40 años, filtrado glomerular estimado entre 45 y 60 ml/min si su edad está comprendida entre los 40 y 50 años.
- Factores de riesgo de progresión de la enfermedad.
- **3.3 Criterios de exclusión:**
  - Pacientes con contraindicación o interferencia para la evaluación mediante RM.
  - Contraindicaciones de seguridad que incluían: no adherencia al tratamiento, negativa a medidas anticonceptivas, ausencia de capacidad para percibir sed, reacciones alérgicas graves a compuestos con una estructura química similar al Tolvaptan.
  - Hipernatremia
  - Depleción volumen.
  - Pacientes que consumieran medicamentos o que tuviesen enfermedades concomitantes que pudieran confundir las evaluaciones finales (por ejemplo, diabetes mellitus, HTA no controlada, uso simultáneo de diuréticos, administración de medicación experimental, donación de sangre 30 días antes de iniciar Tolvaptan.

- Pacientes que utilizasen otras terapias experimentales o terapias aprobadas con el propósito de retrasar la progresión de la PQRAD.
- Embarazo.
- Lactancia materna.
- Elevación de las enzimas hepáticas y/o signos o síntomas de daño hepático previo al inicio del tratamiento.
- **3.4 Información de pacientes incluida en la recogida de datos:**
  - Datos antropométricos: edad, sexo, peso, talla, índice de masa corporal (IMC), historia médica y exploración física: frecuencia cardíaca (FC), PA, diuresis e ingesta hídrica diaria.
  - Datos clínicos: hematuria, dolor lumbar, nefrolitiasis e infecciones urinarias.
  - Comorbilidades: HTA y enfermedad cardiovascular.
  - Medicación que se recibía ambulatoriamente: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o agonistas de los receptores de angiotensina II (ARA II), AINE, calcio antagonistas, beta bloqueante u otros antihipertensivos.
  - Realización de electrocardiograma (ECG) basal y al año.
  - La información de los pacientes se manejó y almacenó de forma anónima, encriptada y confidencial, siguiendo lo dispuesto en la Directiva Europea 95/46/EC, y la Ley Orgánica 15/1999, del 13 de diciembre, “de Protección de Datos de Carácter Personal”, y la Ley 14/2007, del 3 de julio, de “Investigación Biomédica”.

- **3.5 Inicio de tratamiento con Tolvaptan y posología:**

Se proporcionó a los pacientes que iniciaron tratamiento con Tolvaptan material de información elaborado por la AEMyPS e incluida en el plan de gestión de riesgos del mismo. Nos aseguramos de que los pacientes leyesen el material de información, lo entendieran y aceptaran los riesgos y controles que conllevaba el inicio del tratamiento. Se inició con 45 mg de Tolvaptan y 15 mg a las 8 horas de la primera dosis, y a criterio clínico y por tolerabilidad del paciente al fármaco, se fue subiendo la dosis hasta alcanzar 90 mg y 30 mg. Este incremento de dosis se hizo semanalmente, reproduciendo los anteriores estudios sobre la materia, aunque este periodo podía alargarse hasta un mes si era necesario.

- **3.6 Seguimiento y determinaciones analíticas:**

Hasta completar 12 meses de seguimiento. En cada visita se registró peso, IMC, FC, PA, diuresis, ingesta hídrica diaria y complicaciones médicas aparecidas en relación con su enfermedad de base.

Las determinaciones analíticas se realizaron a partir de muestras sanguíneas obtenidas de sangre periférica y muestras urinarias, en el Servicio de Bioquímica del CAUSA y del CAULE respectivamente. Se hicieron basalmente, previo a cada incremento en la dosis de Tolvaptan, y posteriormente bimensualmente, hasta completar 12 meses de seguimiento. Las variables analíticas recogidas fueron: urea, creatinina, ionograma, urato, AST, ALT, BT, FA, LDH, PCR, perfil lipídico, proteínas totales, albúmina, hemograma completo con hemoglobina, leucocitos y plaquetas, sistemático de orina, osmolaridad urinaria, ionograma urinario, aclaramiento de

agua libre, aclaramiento osmolar y proteinuria de 24 horas. La tasa de filtrado glomerular se realizó a partir de los valores de la concentración plasmática de creatinina según la ecuación CKD-EPI.

Se registró en cada visita de los efectos adversos relacionados con la toma de Tolvaptan: sed, poliuria, polidipsia, polaquiuria, nicturia, cefalea, sequedad mucosas, diarrea, fatiga, dolor en el pecho, o mareo.

Se registró la tolerabilidad al Tolvaptan, a la dosis máxima permitida por el paciente.

- **3.7 Seguimiento de la progresión de la enfermedad:**

Además de los parámetros de rutina, en este estudio se midieron biomarcadores tanto en la sangre como en la orina. Para la realización del estudio se dió carta informativa junto con autorización a todos los pacientes. Todos debían rellenar el consentimiento informado previo a la realización de la recogida de las muestras. Una alícuota se centrifugaba para obtener el plasma, que se congelaba a -80 °C hasta su uso.

La muestra de orina eran de la primera orina de la mañana, y se recogían en un contenedor estándar estéril de recogida de orina, y se traspasaba posteriormente a un tubo Falcon, sin aditivos. Una alícuota se destinaba a los análisis rutinarios (proteinuria, osmolaridad urinaria, ionograma en orina, sistemático de orina y sedimento), y la otra se usaba para los estudios de marcadores. En esta última, la orina se centrifugaba para descartar la fracción insoluble y se congelaba hasta su uso en alícuotas a -80 °C en el Biobanco del Hospital Virgen de la Vega de Salamanca. Las muestras recogidas en el CAULE

se procesaban en dicho centro, y fueron transportadas a -80 °C al Biobanco del Hospital Virgen de la Vega de Salamanca.

Las muestras se almacenaron cumpliendo la normativa europea “EU: 1997 European Convention on Human Rights and Biomedicine: The Council of Europe's Committee of Ministers' Recommendation (2006) 4 on research on biological materials of human origin, and the guidelines by The European Group on Ethics in Science and New Technologies”, publicada el 21 de julio de 1998 con la designación “Ethical Aspects of Human Tissue Banking”; y el Real Decreto español 1716/2011 sobre Biobancos.

- **3.8 Realización de las RM:**

A los pacientes seguidos en consultas se les analizaron retrospectivamente los estudios de imagen, observando qué pacientes tenían prueba de imagen realizada, que midiera la LR, como estudio complementario o de seguimiento. A los pacientes que por edad y FG cumplían características de rápida progresión y no tuviesen realizados estudios complementarios, se les realizó en el servicio de Radiodiagnóstico del CAUSA.

Los pacientes incluidos se realizaron RM basal y a los 12 meses de iniciado el tratamiento con Tolvaptan. La máquina de RM de la que dispone nuestro Complejo Asistencial es: 1'5 T de GENERAL ELECTRIC (GE) SIGNA LX Version 9.1. Las antenas son HD 8CH BODY ARRAY by GE. El tiempo de adquisición de la máquina es de 10-15 minutos. El paciente estaba en decúbito supino, los brazos colocados a lo largo o por encima. Se incluía el hígado y los riñones con todos los quistes. Se estimaba el VRTAA y a la edad y se clasificaba según los

criterios de la clínica Mayo. Dicha medición se realizó por la misma médico especialista en Radiodiagnóstico, instruida y con experiencia en la materia.

- **3.9 Cuantificación de biomarcadores:**

Junto al manejo rutinario de los pacientes, se determinaron las siguientes variables:

- NAG en orina, mediante un *kit* de diagnóstico comercial (NAG: kit colorimétrico. Dyazime Laboratories. Poway, EEUU. Ref: DZ-062AK). La absorbancia es medida por espectrofotometría a una longitud de onda de 595 nm, siendo esta proporcional a la actividad de la NAG, que es corregida por la Creatinina en orina.
- Albuminuria, mediante un ELISA comercial (Bethyl Laboratories. Montgomery, EEUU. Ref: E-110-125-17. La absorbancia es medida por espectrofotometría a una longitud de onda de 450 nm.
- NGAL en la orina, con un ELISA comercial de BioPorto (NGAL ELISA Kit (human) CAT.NO. KIT 036), siguiendo las especificaciones del fabricante.
- TGFB en orina, mediante un ELISA comercial de LifeSpan BioSciences (Human TGFB1 / TGF Beta 1 ELISA Kit (Sandwich ELISA) - LS-F1002), siguiendo las instrucciones del fabricante.
- Osteopontina en la orina, mediante un ELISA comercial (LifeSpan, Kit No. ABIN411343), según las especificaciones del fabricante.
- MCP-1 en la orina y en el plasma, mediante ELISA comercial (Antibodies On-line, Product No. ABIN577069,), según las instrucciones del fabricante.

De cada paciente se obtuvieron 6 muestras de sangre y 6 de orina para el estudio: a tiempo basal, en cada reajuste de dosis (3), y a los 6 y 12 meses de seguimiento.

Para la cuantificación de biomarcadores se contó con la financiación de la Junta de Castilla y León a través de los proyectos de investigación de la Gerencia Regional de Salud. Número de expediente GRS 1595/A/17.

- **3.10 Estudios estadísticos:**

Como medidas descriptivas se usó la media y desviación estándar (DE), así como la mediana y Rango Intercuartílico (RI). El análisis de datos se realizó con STATA 10 y SPSS 20.0. Se aplicaron diferentes contrastes en función de la asociación que se pretendía estudiar en cada caso, y el tipo de variables con test no paramétricos: prueba U de Mann-Whitney para muestras independientes, prueba de Friedman, test de Wilcoxon para muestras apareadas y coeficiente de correlación Rho de Spearman.

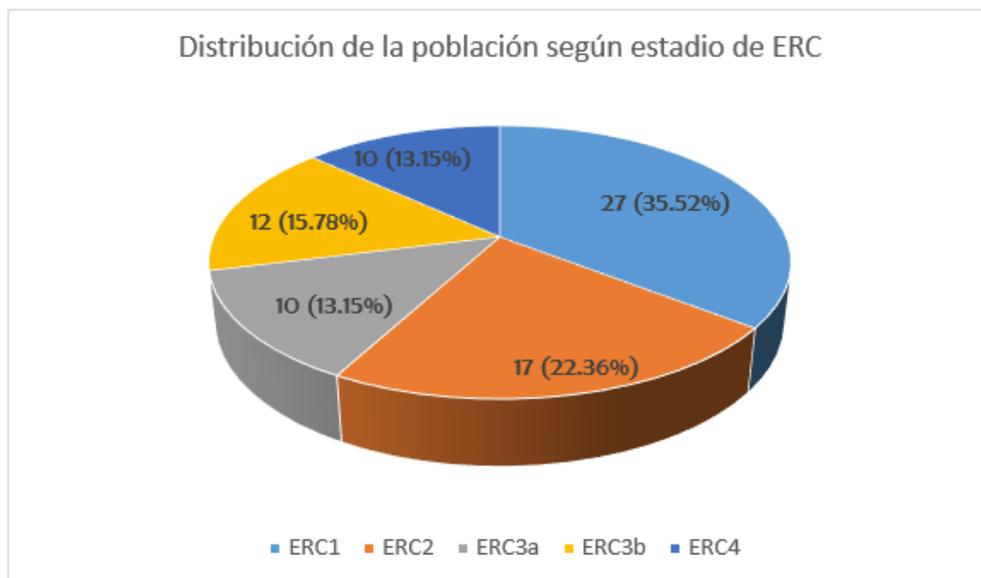
# 4. Resultados



#### 4.1. Características de la población a estudio

Se analizó a la población diagnosticada de PQRAD con seguimiento en las consultas externas de Nefrología Clínica del CAUSA. Se identificaron 76 pacientes con PQRAD. No se incluyó a los pacientes de la consulta de Enfermedad Renal Crónica Avanzada (ERCA) (FG < 15 ml/min), trasplantados renales y aquellos en TRS.

La mayor parte de los pacientes incluidos se encontraban en estadios incipientes de ERC (figura 11), estando un 71,03% con FG estimado por encima de 45 ml/min.



**Figura 11.** Distribución de la población según estadio de ERC.

Las características descriptivas de la población estudiada se encuentran en la siguiente tabla (tabla 14).

**Tabla 14.** Características basales de la población a estudio.

Estadio ERC	Número pacientes	Varones (número total y porcentaje de su grupo)	Edad media (años)	FG medio (ml/min)	LR media (mm)
ERC 1	27	13 (48.14%)	34,38± 12,69	105,31± 12,84	145,85± 22,47
ERC 2	17	9 (52.94%)	49,47± 14,37	71,94± 8,71	183,39± 34,23
ERC 3a	10	6 (60%)	52,8± 11,31	48,6± 3,98	186,25± 22,67
ERC 3b	12	5 (41.66%)	60,08± 12,92	35,5± 4,85	211,75± 30,96
ERC 4	10	3 (30%)	59,3± 13,14	19,4± 3,81	202,25± 48,73
<b>Total población</b>	<b>76</b>	<b>36 (47.36%)</b>	<b>47,51± 16,46</b>	<b>68,06 ± 33,45</b>	<b>174,21± 38,31</b>

Se observó como la gravedad de la ERC y el tamaño renal aumentaron conforme lo hacía la edad media.

De esta muestra, a 47 pacientes (un 61.84%) se les había realizado prueba de imagen previa (ecografía en la mayoría de los casos), que describía la LR. Las características de estos pacientes se exponen en la siguiente tabla (tabla 15).

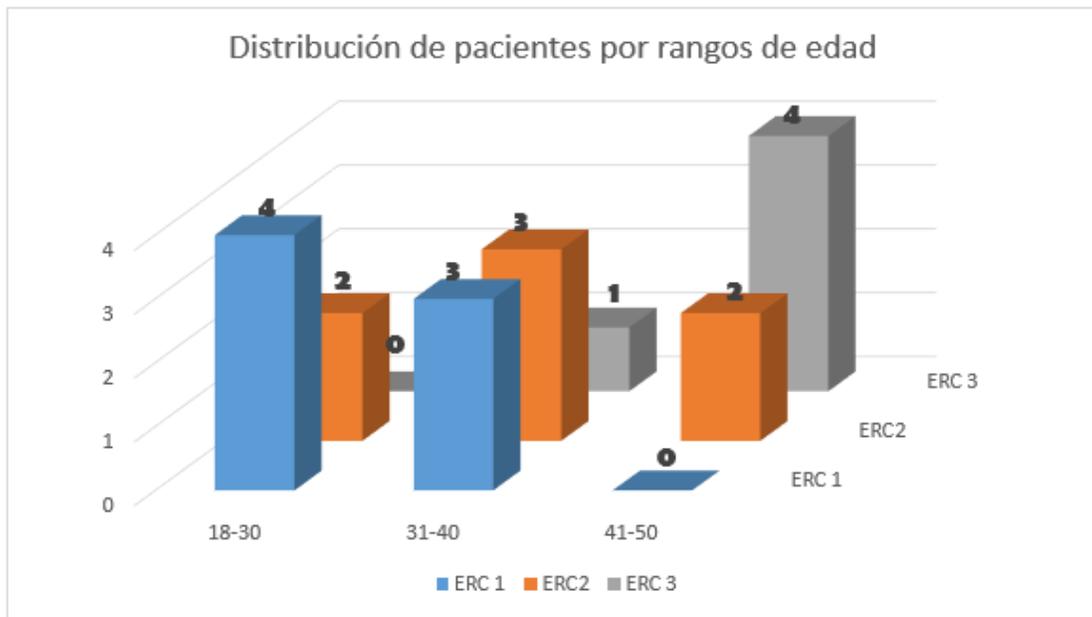
**Tabla 15.** Pacientes con pruebas de imagen realizadas y porcentaje de longitud renal superior a 16.5 cm.

Estadio ERC	Número de pacientes con pruebas de imagen	Porcentaje de pacientes de estadio de ERC con prueba de imagen	Número de pacientes con LR >16.5 cm	Porcentaje de pacientes con LR >16.5 cm de su grupo
ERC 1	20	74,07%	7	25,92%
ERC 2	9	52,94%	6	35,29%
ERC 3a	6	60%	6	60%
ERC 3b	8	66,66%	8	66,66%
ERC 4	4	40%	3	30%
<b>Total de la población</b>	<b>47</b>	<b>61,84%</b>	<b>30</b>	<b>39,47%</b>

La mayoría de los pacientes en estadios de ERC 3a y 3b, 60% y 63,63% respectivamente, tenían realizada ecografía renal, y en el 100% las pruebas de imagen mostraron LR superior a 16.5 cm.

#### 4.2 Pacientes con criterios de rápida progresión.

Diecinueve pacientes cumplían criterios de rápida progresión para inclusión en el estudio. La distribución de los mismos según su rango de edad y estadio de ERC (figura 12) se visualizan a continuación.



**Figura 12.** Distribución de pacientes según rangos de edad y grado de ERC.

Las características basales de los pacientes rápidos progresores podemos observarlas en la siguiente tablas (tabla 16).

**Tabla 16.** Medianas y cuartiles de los pacientes con criterios de rápida progresión.

Estadio ERC	Número de pacientes	Mediana de edad (años)	RI de edad (Q3-Q1)	Media $\pm$ DE de edad(años)	Mediana del FG (ml/min)	RI del FG (ml/min)	Media $\pm$ DE del FG (ml/min)	Mediana de LR (mm)	RI de la LR	Media $\pm$ DE de LR (mm)
ERC 1	7	25	33-24	28,43 $\pm$ 6,5	101	114,5-93,1	103,34 $\pm$ 12,03	162,75	167,8-151,6	160,58 $\pm$ 11,64
ERC 2	7	37	41-30	36,29 $\pm$ 6,65	79	82-62	73,14 $\pm$ 11,5	213,2	239,5-167,1	206,62 $\pm$ 38,89
ERC 3	5	48	49-40,5	45,4 $\pm$ 4,62	47	54-45	49 $\pm$ 4,85	200	208,2-164,2	189 $\pm$ 24,2
<b>Total de la población</b>	19	37	42-27	35,78 $\pm$ 8,97	81	96-54	77,92 $\pm$ 24,29	172	200-159,5	182,33 $\pm$ 30,45

Un 25,92% del total de pacientes con estadio 1 de ERC cumplían criterios de rápida progresión, un 41,17% de pacientes con ERC 2 y un 22,72% de aquellos con ERC 3. Si tenemos en cuenta el total, el 25% de los pacientes con diagnóstico de PQRAD seguidos en nuestras consultas presentaban criterios de rápida progresión.

Las características basales según los rangos de edad son las siguientes (tabla 17).

**Tabla 17.** Características basales del grupo rápido progresor distribuidos por rango de edad.

Rango de edad	Número de pacientes	FG medio (ml/min)	Mediana del FG (ml/min)	RI de FG (ml/min)	LR media (cm)	Mediana de LR (mm)	RI de la LR (mm)
18-30 años	6	99,88 $\pm$ 17,79	99,9	116,8- 81,2	157,25 $\pm$ 10,74	161,2	164,5- 146
31-40 años	7	82,01 $\pm$ 15	84	93,1- 70	176,8 $\pm$ 18,66	176,5	195-158,7
41-50 años	6	50,83 $\pm$ 6,62	49,5	56-45	203,66 $\pm$ 34,18	208,2	237,5-168,12

Observando a nuestra población, vemos que 13 pacientes cumplían criterios de inicio de tratamiento siguiendo los criterios del estudio REPRISE. Dos pacientes con más de 60

ml/min de FG, cumplían criterios por edad. Las características son las expresadas en la siguiente tabla (tabla 18).

**Tabla 18.** Características basales de los pacientes de acuerdo con el estudio REPRISE.

Estadio ERC	Número de pacientes	Porcentaje de pacientes REPRISE (%)	Edad media (años)	FG medio (ml/min)	LR media (cm)
ERC 2	2	15,38	52 ± 1,41	62,5 ± 0,71	N/D
ERC 3 a	3	23,07	53 ± 1	49 ± 4,58	N/D
ERC3b	8	61,53	52,75 ± 8,43	36,62 ± 5,32	210,3 ± 34,73
total	13	99,98	52,19 ± 6,47	43,46 ± 10,92	200,86±32,74

Los pacientes con criterios de rápida progresión según los criterios de inclusión del estudio REPRISE eran más añosos que el resto de pacientes con criterios de rápida progresión. La mayoría de los pacientes con estos criterios presentaban una ERC estadio 3b, lo que les limitaría a acceder al tratamiento según los criterios de inclusión del estudio TEMPO 3:4. No se pueden mostrar datos de la LR en pacientes con estadio ERC 2 y 3a, ya que no se disponen de suficiente número de pacientes con estudios de imagen para ello. La LR del grupo en general es bastante mayor del requerido como mínimo para inicio de tratamiento.

#### **4.3 Inicio de tratamiento con Tolvaptan.**

A los 19 pacientes con criterios de rápida progresión se les ofreció inicio de tratamiento con Tolvaptan. De estos pacientes, uno fue excluido antes de iniciar el tratamiento por fallecimiento en el contexto de un accidente laboral. De los 18 pacientes restantes, 9 (50%) aceptaron comenzar el tratamiento, mientras que 9 (50%) lo rechazaron. El motivo principal de rechazo fue la negativa a sufrir los efectos adversos, concretamente la poliuria y la

nicturia, que muchos pacientes lo veían incompatible con su actividad laboral. Ocho de los 9 pacientes que decidieron no empezar tratamiento tenían antecedentes familiares de primer grado con enfermedad evolucionada hasta TRS. Las características de ambos grupos son las expresadas en la siguiente tabla (tabla 19).

**Tabla 19.** Características del grupo según su aceptación a tratamiento.

Pacientes	Número	Porcentaje varones (%)	Media y DE de edad (años)	Mediana y RI de la edad (años)	Media y DE del FG (ml/min)	Mediana y RI del FG (ml/min)	Media y DE de LR (mm)	Mediana y RI de la LRI (mm)
<b>Rechazan</b>	9	88,88%	30,56 ± 8,5	30 (11)	93,38 ± 22,89	96 (27,6)	160,83 ±11,51	162,75 (15,12)
<b>Aceptan</b>	9	66,66%	41,11 ± 6,77	41 (9,5)	62,11 ± 15,89	56 (26,5)	196,67 ±31,01	200 (60,75)

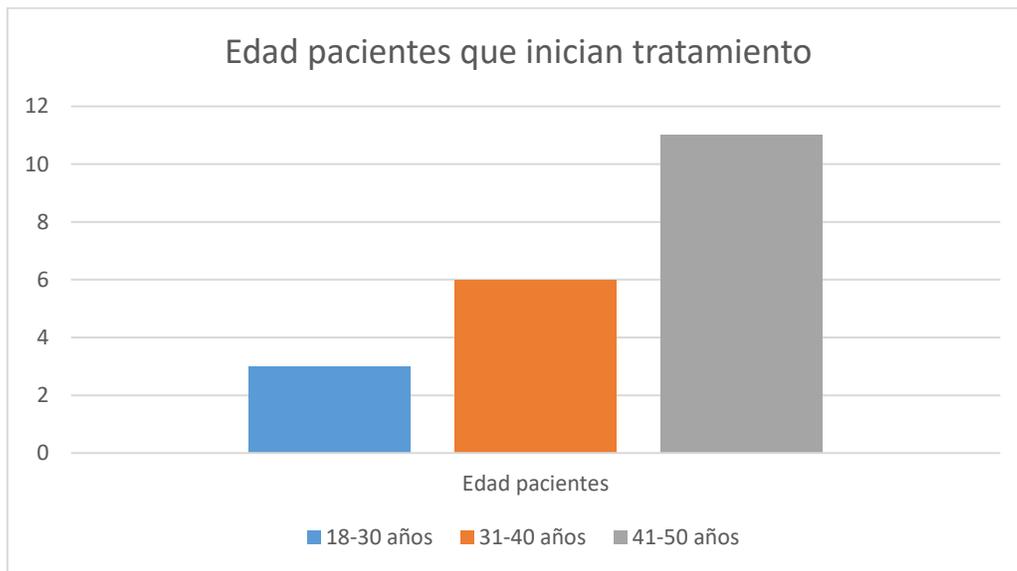
El score PROPKD en nuestro caso era de bajo riesgo para ambos grupos, pero no se realizó test genético a la población si ya cumplían otros criterios que les permitieran iniciar el tratamiento. Con los pacientes que cumplían los criterios de rápida progresión según el estudio REPRISE, se individualizó la posibilidad de iniciar tratamiento. De entre los 13 pacientes con esas características, finalmente se inició tratamiento en uno.

La mediana de edad fue de 41,5 años. El 83.3% de los pacientes con edades comprendidas entre 18 a 30 años rechazaron el tratamiento.

#### 4.4 Inicio de seguimiento y recogida de muestras.

El inicio de la recogida de muestras se realizó conjuntamente con el CAULE. En este centro, 10 pacientes iniciaron tratamiento con Tolvaptan.

Las características de la población total que comenzó tratamiento son las expuestas en las siguientes gráficas (Figura 13, tablas 20 y 21).



**Figura 13.** Distribución de pacientes incluidos según rango de edad.

**Tabla 20.** Características basales de los pacientes que iniciaron tratamiento.

Estadio	Número de pacientes	Porcentaje de varones (%)	Media y DE de creatinina (mg/dl)	DE de sérica	Mediana de creatinina sérica (mg/dl)	RI de creatinina sérica (mg/dl)
ERC 1	7	42,85	0,9± 0,19		0,81	1.07 - 0.77
ERC 2	5	60	1,15 ± 0,17		1,08	1.32 - 1.025
ERC 3	8	62,5	1,59 ± 0,33		1,54	1.69 - 1.34
<b>Total</b>	<b>20</b>	<b>55</b>	<b>1,24 ± 0,39</b>		<b>1,19</b>	<b>1,47 – 0,98</b>

**Tabla 21.** Características de los pacientes que iniciaron tratamiento.

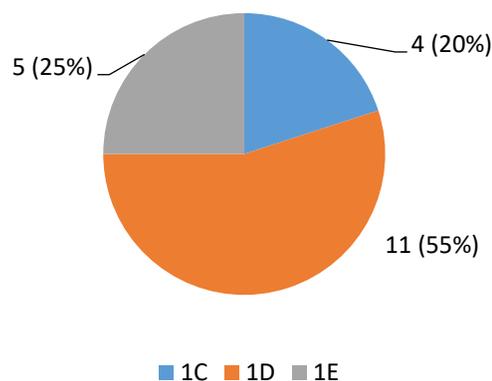
Estadio	Número de pacientes	Media y DE de edad (años)	Mediana de la edad (años)	RI de edad (años)	Media y DE del FG (ml/min)	Mediana del FG (ml/min)	RI del FG (ml/min)
ERC 1	7	35,43 ± 10,66	37	46-25	96,04 ± 8,39	96	104-91
ERC 2	5	41 ± 6,52	41	47-35	71 ± 7,68	70	77,5-65
ERC 3	8	45 ± 4,6	47,5	48,75- 39,75	48,02 ± 9,11	49,5	55,5- 40,65
<b>Total</b>	20	40,65 ±8,41	41,5	48-37	70,58 ± 22,77	69	92,7- 52,5

A todos los pacientes que iniciaron tratamiento con Tolvaptan se les realizó previamente una RM para evaluar el VRT y el VRTAA, con estadificación de los pacientes según la clasificación de la Clínica Mayo<sup>19</sup>. En la siguiente tabla se ilustra el resultado (tabla 22 y figura 14).

**Tabla 22.** Estadiaje de Clínica Mayo de los pacientes que iniciaron tratamiento.

Paciente	VRT basal (ml)	VRTAA (ml/m)	basal	Estadiaje Mayo	Clínica	Estadio ERC según FG estimado.
PKD1	1576,2	911,1		1E		ERC 2
PKD2	2531,6	1438,4		1D		ERC 2
PKD3	3383,4	1933,4		1D		ERC 3 A
PKD4	1559,3	891		1C		ERC 3 A
PKD5	3219,6	1850,3		1D		ERC 3 A
PKD6	1329,6	782,1		1C		ERC 1
PKD 7	2986	1914,1		1D		ERC 3 B
PKD 8	3956,2	2327,2		1D		ERC 2
PKD 9	1288,5	715,8		1E		ERC 1
PKD 10	2599,2	1356,4		1D		ERC 1
PKD11	3815,3	2257,6		1D		ERC 3B
PKD 12	1965	1251,6		1D		ERC 1
PKD 13	1866,4	1159,3		1D		ERC 1
PKD 15	1059,1	630,4		1E		ERC 1
PKD 16	1182,6	730		1C		ERC 3 A
PKD17	2364	1398,8		1E		ERC 3 A
PKD 18	1233	770,6		1D		ERC 2
PKD19	4397,3	2376,9		1E		ERC 3 A
PKD 20	1364,2	788,6		1C		ERC 2
PKD21	3487,1	1981,3		1D		ERC 2

### Clasificación Clínica Mayo basal



**Figura 14.** Clasificación Clínica Mayo antes de empezar tratamiento.

El VRT medio basal fue de  $2358,18 \pm 1065,16$  ml, con una mediana de 2164,5 ml/m.

El VRTAA medio fue de  $1374,13 \pm 617,65$ , con una mediana de 1251,6 ml/m.

#### **4.5 Abandonos durante el seguimiento e inclusión de pacientes en el análisis.**

Durante la escalada de dosis y primer contacto con el fármaco, un total de 3 pacientes (15%) abandonaron el tratamiento por efectos adversos: dos pacientes (10%) por intolerancia a la poliuria y un paciente (5%) por reacción cutánea y respiratoria que se achacó a alergia al fármaco o a algún excipiente de éste, durante la primera semana de tratamiento. En 16 pacientes (80%) se pudo alcanzar la dosis máxima de Tolvaptan con buena tolerancia al fármaco, y en una paciente (5%) se mantuvo en 60/15 mg por ser su máxima dosis tolerada.

Durante el seguimiento 3 pacientes (15%) presentaron reacción idiosincrática hepatotóxica, con elevación de transaminasas, que obligó a la suspensión del fármaco. Un paciente presentó reacción hepatotóxica al cuarto mes de tratamiento. Se monitorizó y tras

3 meses de abstención terapéutica se produjo la normalización de la ALT y AST. De acuerdo con este paciente, se volvió a hacer un intento de tratamiento. En este caso se inició a 45/15 mg, y se escaló al mes a 60/30 mg, manteniendo esa dosis como máxima. Tras dos meses con 60/30 mg, volvió a reproducirse la reacción hepatotóxica, elevando AST y ALT más de 3 veces el LSN, por lo que el fármaco se suspendió definitivamente. Se monitorizó al paciente, con nuevo descenso de las transaminasas tras la nueva retirada de Tolvaptan.

El segundo paciente que sufrió esta complicación la presentó al 6º mes de tratamiento. Elevó transaminasas durante 7 días más, tras la interrupción del tratamiento. Después, descendieron hasta llegar al rango de la normalidad. El paciente decidió no reiniciar el tratamiento.

Otro de los pacientes, sufrió la reacción al 8º mes, con elevación de AST y ALT, cuya tendencia ascendente se mantuvo hasta 14 días después de retirado el fármaco. Tras ello, las transaminasas descendieron hasta límites de la normalidad.

Ningún paciente presentó elevación de bilirrubina sérica por encima de límites considerados normales por el laboratorio.

Para el análisis de resultados del estudio se incluyó a los pacientes que completaron al menos 6 meses de seguimiento, descartando pues a los 3 abandonos del primer mes, y al sujeto que abandonó al cuarto mes. Para los análisis del año de seguimiento no se incluyeron a los pacientes que abandonaron al sexto y octavo mes. Por tanto, un total de 16 pacientes se incluyeron finalmente en el análisis de datos.

#### **4.6 Tolerancia al fármaco, eventos clínicos y reacciones adversas.**

En la segunda visita, a los 7 días de iniciado el tratamiento, 14 pacientes (70%) contaron buena tolerancia a Tolvaptan. Cuatro pacientes (20%) refirieron regular/aceptable tolerancia al fármaco, y 2 pacientes (10%) calificaron la tolerancia como mala, abandonando uno de ellos el tratamiento. En la tercera visita, el paciente que había calificado su tolerancia como mala seguía calificándola como tal y abandonó el tratamiento. De los pacientes que habían calificado su tolerancia como regular/aceptable, dos cambiaron su valoración a buena tolerancia, y dos continuaron calificándola como regular. En la última visita de la escalada de dosis, la proporción de pacientes que calificaba la tolerancia como aceptable/regular seguía siendo igual que en la visita previa, de un 10% (dos pacientes).

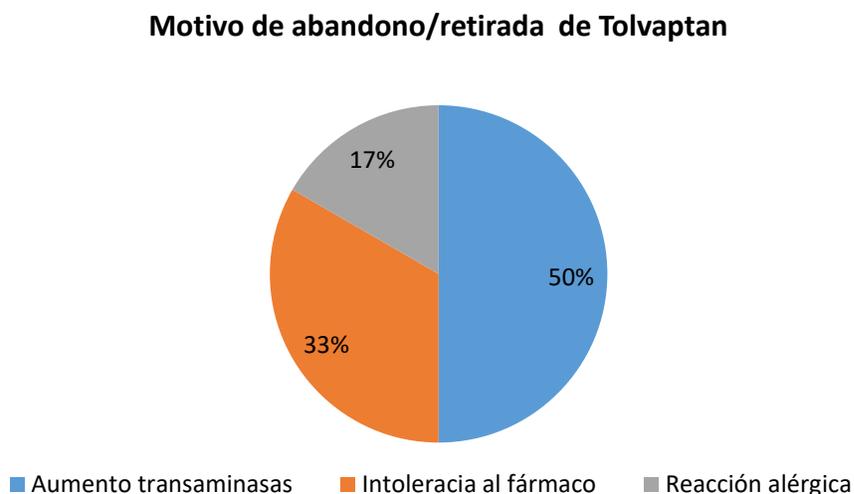
Al sexto mes de tratamiento, 15 pacientes (93.7%) de los que continuaban con el tratamiento, referían buena tolerancia al mismo, mientras que uno (6.2%) la definió como regular/aceptable.

Al año de tratamiento, continuaban con el fármaco 14 pacientes (70% de los que lo comenzaron). De ellos, 13 (92.8%) calificaban la tolerancia como buena, siendo un único paciente (7.2%) el que continuaba denominando la tolerancia como regular/aceptable.

A lo largo de este año de seguimiento, sólo un paciente presentó otra complicación urológica, tipo infección de orina, mientras que el resto se mantuvieron asintomáticos. De los 8 pacientes que habían referido algún evento urológico a lo largo de su vida, ninguno presentó complicaciones de este tipo en el primer año de seguimiento. Por otro lado, un paciente que contaba dolor lumbar habitual dijo que el dolor había remitido.

Además, como se ha mencionado, 3 pacientes (15%) presentaron reacción idiosincrática hepatotóxica, con elevación de transaminasas, que obligó a la suspensión del fármaco.

Los motivos de abandono o suspensión del tratamiento se resumen en la figura 15.



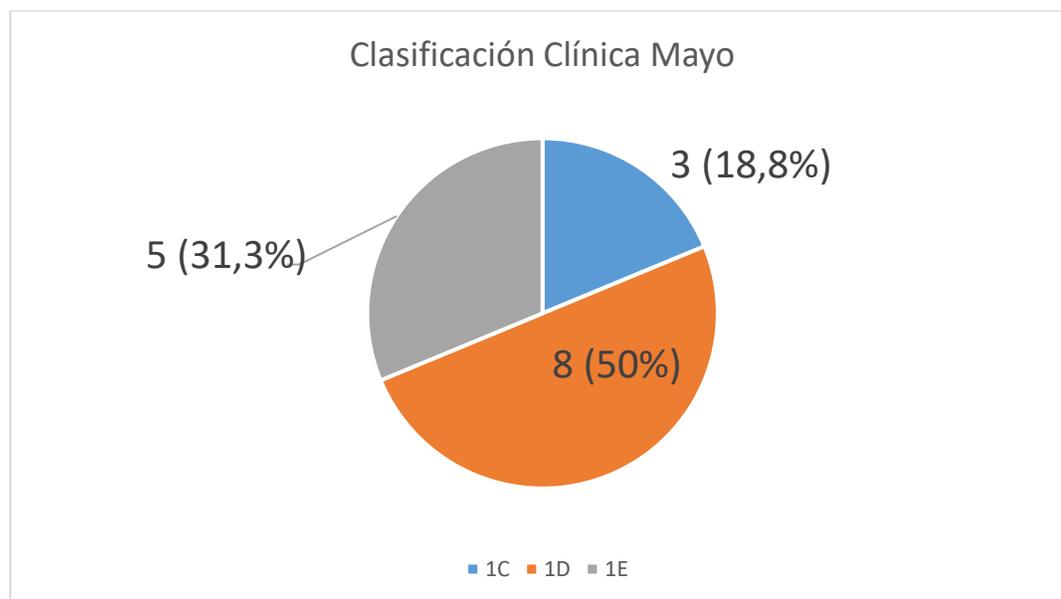
**Figura 15.** Motivos de suspensión de Tolvaptan.

#### **4.7 Datos basales.**

Si analizamos los datos basales de la población que completó al menos 6 meses de tratamiento, incluimos 16 pacientes. Para las comparaciones de los 12 meses, se incluyeron 14 pacientes. Observamos los siguientes resultados (tabla 23 y figura 16).

**Tabla 23.** Características basales de población incluida.

	Media y DE	Mediana	Rango intercuartílico
Edad (años)	39,31± 8,708	39,50	47,5 - 34
Peso (Kg)	73,694 ± 12,42	73,60	81,1 – 65,2
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	25,074 ± 4,15	24,215	26,7 – 23,10
PAS (mmHg)	135,63 ± 14,633	135,5	146,75 – 129,25
PAD (mmHg)	85,19 ± 10,80	85	91,75 – 76,25
VRT basal (ml)	2387,32 ± 1131,56	2115,200	3461,17 – 1338,25
VRTAA basal (ml/m)	1392,28 ± 643,16	1279,05	1969,32 – 783,72
Creatinina basal (mg/dl)	1,24 ± 0,37	1,22	1,47 – 1,03
FG basal (ml/min)	70,35 ± 21,88	70,00	89,37 – 53,25
Inverso de la creatinina (ml/mg)	86,71 ± 24,16	81,95	96,87 – 68,05
Diuresis (ml en 24 horas)	2596,88 ± 920,95	2450	3075 - 2025
Índice albúmina/creatinina basal (mg/g)	65,93 ± 109,97	31	77,5 – 12,52
Índice proteína/creatinina basal (mg/mg)	0,187 ± 0,130	0,151	0,200 – 0,100
Proteinuria 24 horas basal (mg/24h).	261 ± 211	215	275,5 - 172
Sodio (mEq/L)	139,94 ± 1,28	140	141 - 139
Urato (mg/dl)	5,131 ± 0,909	5,5	5,86 – 4,41
Bilirrubina total (mg/dl)	0,515 ± 0,2	0,46	0,74 – 0,31
ALT (U/L)	16,5 ± 5,59	15,5	21,5 – 11,75
Osmolaridad urinaria (mosm/l)	469,38 ± 150,06	456	515,75 - 383
Aclaramiento osmolal (ml/min)	2,675 ± 0,584	2,5	3,17 – 2,12
Aclaramiento de agua libre (ml/min)	-0,850 ± 0,669	-0,9	-0,5 – (-1,45)



**Figura 16.** Distribución de pacientes incluidos por clasificación de Clínica Mayo.

#### 4.8 Comparación entre variables basales.

Realizando una comparación de los datos basales entre ambos sexos, los resultados son los siguientes (tabla 24).

**Tabla 24.** Comparación de variables basales entre sexos.

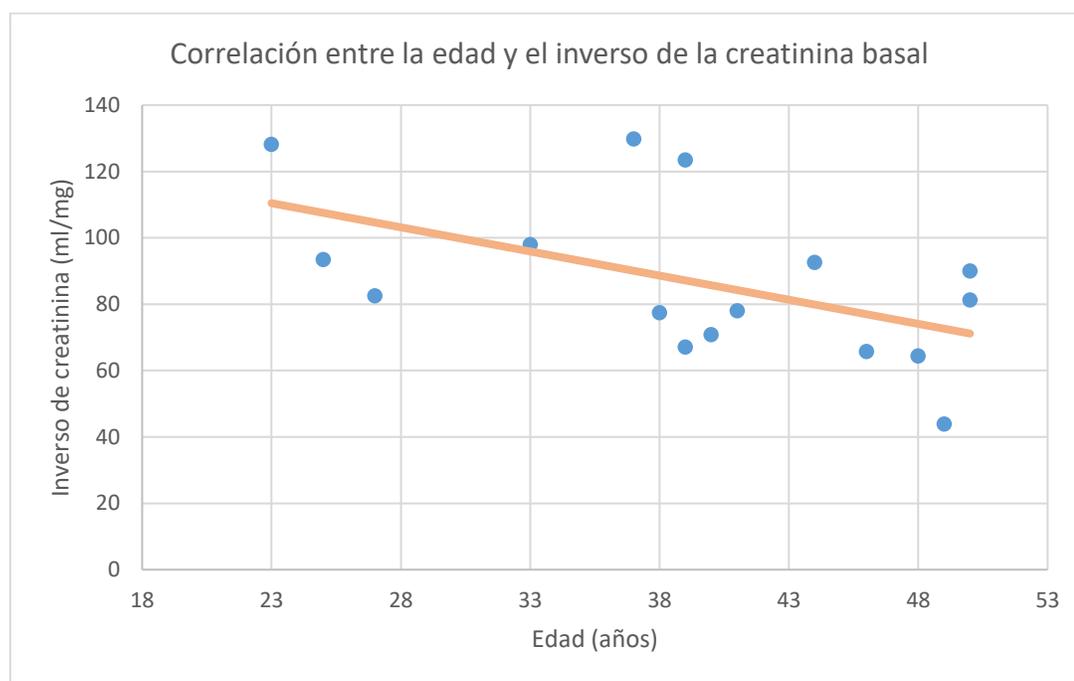
	Sexo	N	Media	Desviación estándar	P
Edad	Varón	9	41.11	9.466	0.168
	Mujer	7	37.00	7.681	
Peso basal	Varón	9	77,956	8,4333	0.125
	Mujer	7	68,214	15,1284	
IMC basal	Varón	9	24,936	2,4830	0.958
	Mujer	7	25,253	5,9140	
PAS basal	Varón	9	142,67	11,091	<b>0.022</b>
	Mujer	7	126,57	14,188	
PAD basal	Varón	9	90,22	5,608	<b>0.026</b>
	Mujer	7	78,71	12,776	
CrS basal	Varón	9	1,3778	0,37963	0.153
	Mujer	7	1,0714	0,30743	
FG basal	Varón	9	68,000	19,0853	0.791
	Mujer	7	73,386	26,3238	
Inverso Cr basal	Varón	9	76,419	16,1682	0.153
	Mujer	7	99,962	27,3399	
VRT basal	Varón	9	2866,644	1204,5418	<b>0.050</b>
	Mujer	7	1771,057	691,9624	
VRTAA basal	Varón	9	1636,700	684,6652	0.064
	Mujer	7	1078,043	452,0236	
Urato basal	Varón	9	5,576	0,6343	<b>0.030</b>
	Mujer	7	4,559	0,9242	
NaS basal	Varón	9	139,78	1,093	0.412
	Mujer	7	140,14	1,574	

ALT basal	Varón	9	18,89	4,167	<b>0.038</b>
	Mujer	7	13,43	5,968	
BT basal	Varón	9	0,5378	0,21212	0.791
	Mujer	7	0,4871	0,19653	
Diuresis basal	Varón	9	2683,33	1147,824	0.874
	Mujer	7	2485,71	581,460	
OsmU basal	Varón	9	459,33	136,393	0.791
	Mujer	7	482,29	176,491	
Acl. Osmolal basal	Varón	9	2,811	0,5776	0.264
	Mujer	7	2,500	0,5888	
Acl. Agua libre basal	Varón	9	-0,933	0,7433	0.395
	Mujer	7	-0,743	0,5996	
Índ. Alb/Cr basal	Varón	9	80,989	141,0077	0.711
	Mujer	7	46,571	54,2892	
Índ. Prot/Cr basal	Varón	9	0,18922	0,168954	0.431
	Mujer	7	0,18571	0,069007	
Prot 24 h basal	Varón	9	314,4	270,375	0.266
	Mujer	7	193,71	71,765	

Analizando algunas de las correlaciones basales, encontramos las siguientes asociaciones (tabla 25 y figura 17).

**Tabla 25.** Correlaciones entre variables basales.

Correlaciones			Edad basal	Peso basal	PAS basal	PAD basal	Cr basal	FG basal	Inverso CrS basal
Rho de Spearman	<b>Edad</b>	Coef.	1,00	-0,043	-0,049	-0,012	0,577	-0,582	-0,577
		Correlación Significación	-	0,875	0,858	0,965	0,019	0,018	0,019
	<b>Peso basal</b>	Coef.	-0,043	1,00	0,475	0,278	0,050	0,026	-0,050
		Correlación Significación	0,875	-	0,063	0,297	0,854	0,922	0,854
	<b>PAS basal</b>	Coef.	-0,049	0,475	1,00	0,774	0,171	0,024	-0,171
		Correlación Significación	0,858	0,063	-	<0,001	0,526	0,931	0,526
	<b>PAD basal</b>	Coef.	-0,012	0,278	0,774	1,00	0,239	-0,013	0,239
		Correlación Significación	0,965	0,297	<0,001	-	0,374	0,961	0,374
	<b>CrS basal</b>	Coef.	0,577	0,050	0,171	0,239	1,00	-0,912	-1,00
		Correlación Significación	0,019	0,854	0,526	0,374	-	<0,001	-
	<b>FG basal</b>	Coef.	-0,582	0,026	0,024	-0,013	-0,912	1,00	0,912
		Correlación Significación	0,018	0,922	0,931	0,961	<0,001	-	<0,001
	<b>Inverso CrS basal</b>	Coef.	-0,577	-0,050	-0,171	-0,239	-1,00	0,912	1,00
		Correlación Significación	0,019	0,854	0,526	0,374	-	<0,001	-

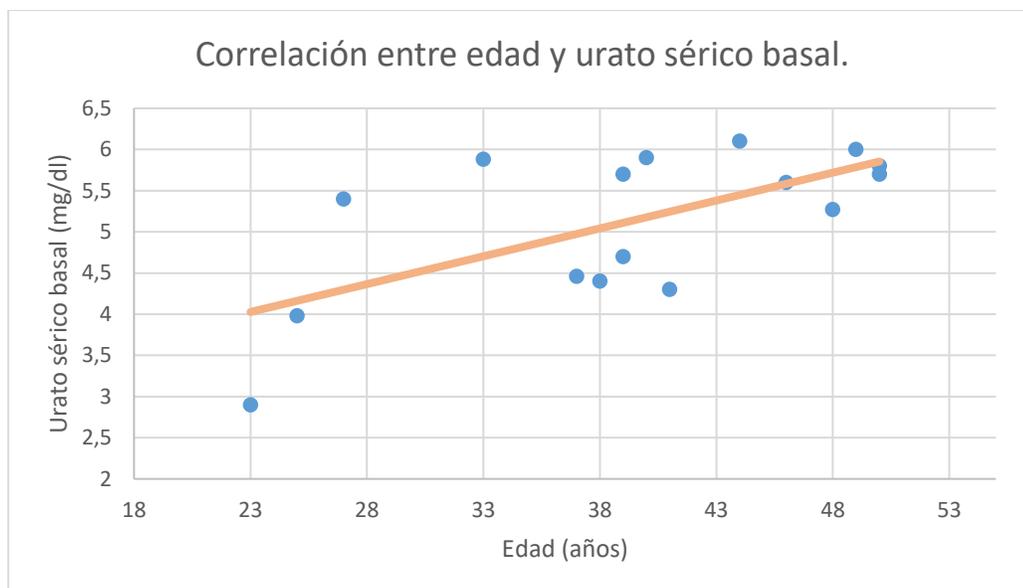


**Figura 17.** Correlación entre edad basal e inverso de creatinina sérica basal.

Si observamos las relaciones entre la edad y creatinina basal con el resto de variables analíticas estudiadas, vemos los siguientes resultados (tabla 26 y figura 18).

**Tabla 26.** Correlación de edad y CrS con resto de variables.

Correlaciones			Edad basal	CrS basal	FG basal	Na basal	ALT basal	BT basal	Urato basal
Rho de Spearman	<b>Edad</b>	Coef. Correlación	1,00	0,577	-0,582	-0,146	-0,100	-0,305	0,553
		Significación	-	0,019	0,018	0,589	0,712	0,251	0,026
	<b>CrS basal</b>	Coef. Correlación	0,577	1,00	-0,912	0,055	0,151	-0,491	0,350
		Significación	0,019	-	<0,001	0,840	0,576	0,053	0,184
	<b>FG basal</b>	Coef. Correlación	-0,582	-0,912	1,00	-0,116	0,016	0,588	-0,288
		Significación	0,018	<0,001	-	0,670	0,952	0,017	0,279
	<b>Na basal</b>	Coef. Correlación	-0,146	0,055	-0,116	1,00	0,149	0,213	-0,167
		Significación	0,589	0,840	0,670	-	0,583	0,429	0,535
	<b>ALT basal</b>	Coef. Correlación	-0,100	0,151	0,016	0,149	1,00	0,197	0,357
		Significación	0,712	0,576	0,952	0,583	-	0,465	0,175
	<b>BT basal</b>	Coef. Correlación	-0,305	-0,491	0,588	0,213	0,197	1,00	-0,078
		Significación	0,251	0,053	0,017	0,429	0,465	-	0,774
	<b>Urato basal</b>	Coef. Correlación	0,553	0,350	-0,288	-0,167	0,357	-0,078	1,00
		Significación	0,026	0,184	0,279	0,535	0,175	0,774	-

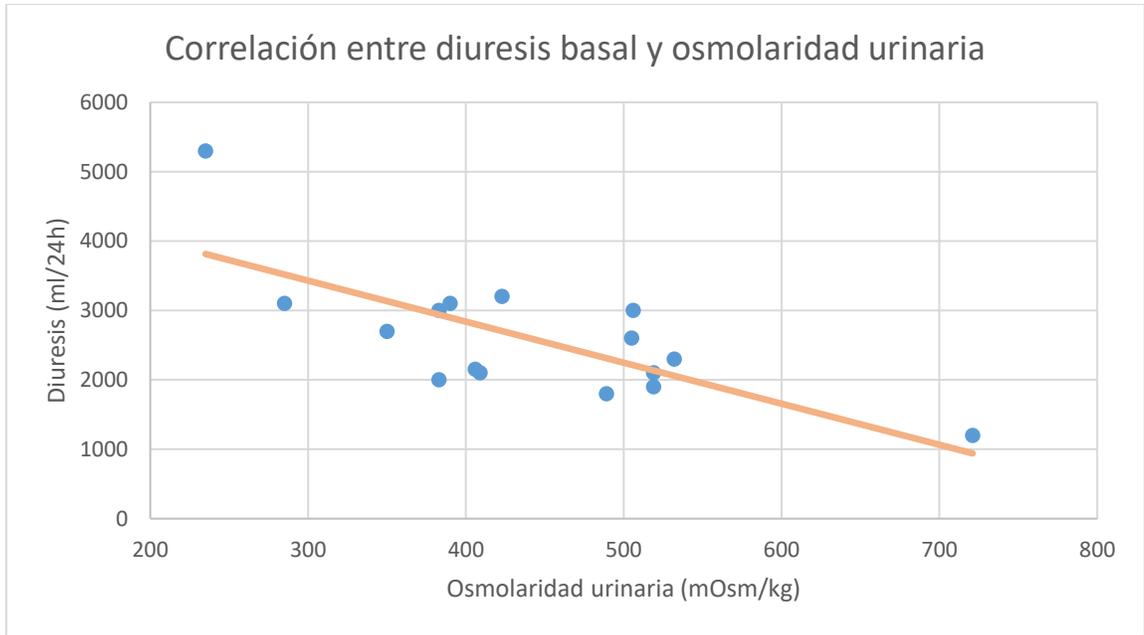


**Figura 18.** Correlación entre edad basal y ácido úrico sérico basal.

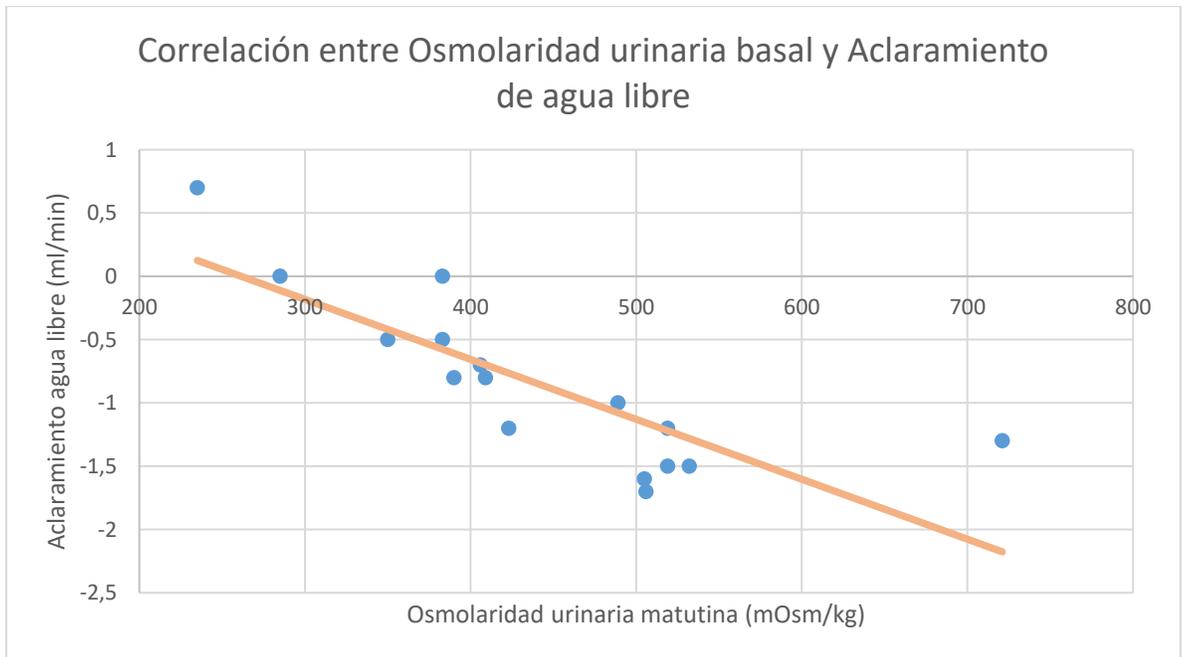
Cuando analizamos la relación de la osmolaridad urinaria con el resto de parámetros encontramos las siguientes asociaciones (tabla 27 y figuras 19 y 20).

**Tabla 27.** Relaciones de osmolaridad urinaria y resto de parámetros.

Correlaciones			CrS basal	FG basal	Diuresis basal	Osmolaridad urinaria basal	Aclaramiento osmolal basal	Aclaramiento agua libre basal
Rho de Spearman	CrS basal	Coef.	1,00	-0,931	0,123	-0,211	-0,098	0,284
		Correlación Significación	-	<0,001	0,604	0,371	0,680	0,225
	FG basal	Coef.	-0,931	1,00	-0,242	0,286	0,095	-0,344
		Correlación Significación	<0,001	-	0,305	0,222	0,689	0,138
	Diuresis basal	Coef.	0,123	-0,242	1,00	-0,650	0,411	0,310
		Correlación Significación	0,604	0,305	-	0,002	0,072	0,184
	Osmolaridad urinaria basal	Coef.	-0,211	0,286	-0,650	1,00	0,214	-0,849
		Correlación Significación	0,371	0,222	0,002	-	0,365	<0,001
	Aclaramiento osmolal basal	Coef.	-0,098	0,095	0,411	0,214	1,00	-0,622
		Correlación Significación	0,680	0,689	0,072	0,365	-	0,003
	Aclaramiento agua libre basal	Coef.	0,284	-0,344	0,310	-0,849	-0,622	1,00
		Correlación Significación	0,225	0,138	0,184	<0,001	0,003	-



**Figura 19.** Correlación entre diuresis basal y osmolaridad urinaria matutina basal.



**Figura 20.** Correlación entre osmolaridad urinaria matutina y aclaramiento de agua libre.

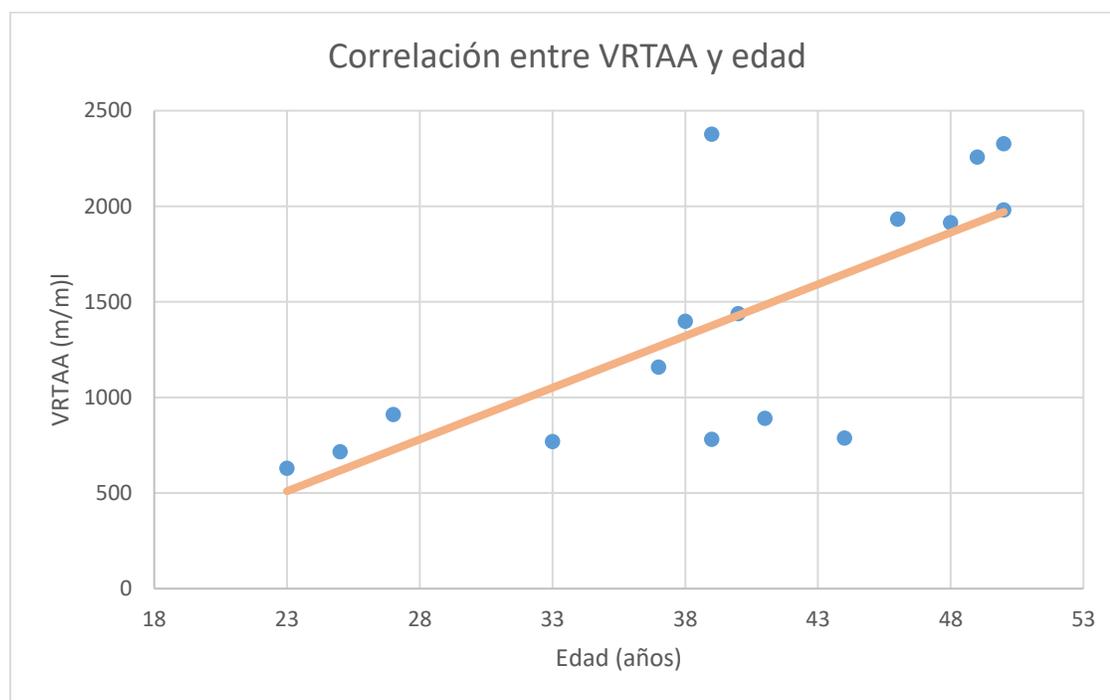
Al someter el VRT y el VRTAA a los análisis estadísticos para ver sus relaciones con el resto de variables, encontramos las siguientes asociaciones (tablas 28 y 29 y figuras 21 y 22).

**Tabla 28.** Relaciones de VRT y VRTAA con resto de variables.

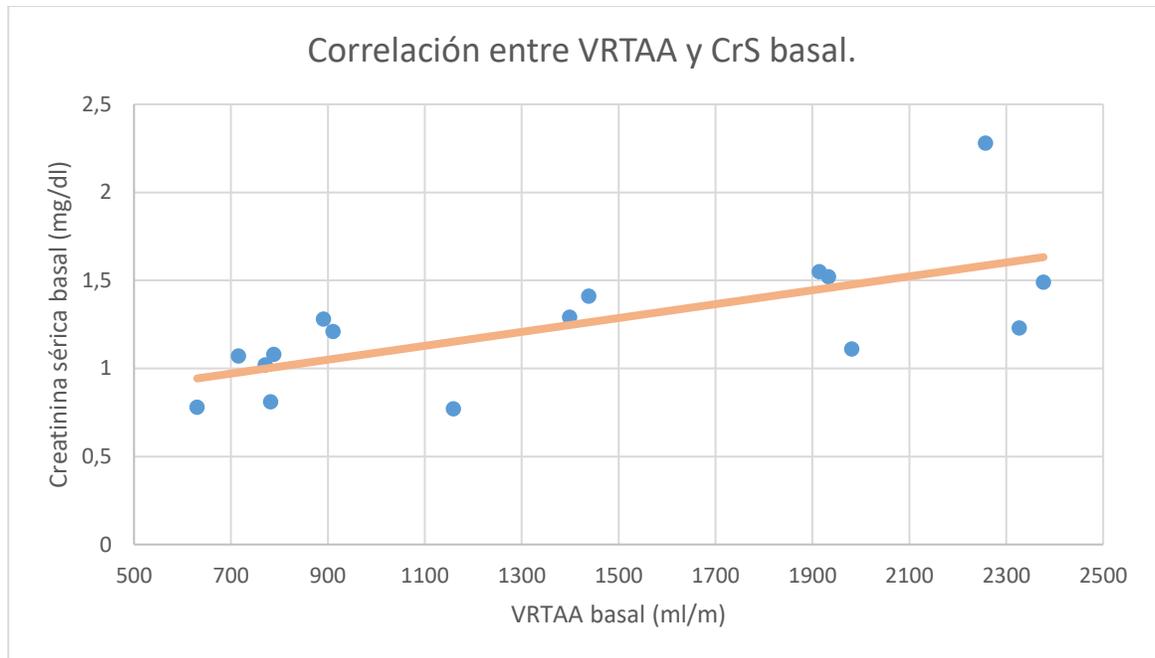
Correlaciones			VRT basal	VRTAA basal	Edad	Peso basal	CrS basal	FG basal	Osmolaridad Urinaria basal
Rho de Spearman	VRT basal	Coef.	1,00	0,994	0,747	0,262	0,614	-0,513	0,084
		Correlación Significación	-	<0,001	<0,001	0,265	0,004	0,021	0,726
	VRTAA basal	Coef.	0,994	1,00	0,758	0,202	0,615	0,537	0,038
		Correlación Significación	<0,001	-	<0,001	0,392	0,004	0,015	0,875
	Edad	Coef.	0,747	0,758	1,00	0,076	0,387	-0,411	-0,055
		Correlación Significación	<0,001	<0,001	-	0,751	0,092	0,072	0,817
	Peso basal	Coef.	0,262	0,202	0,076	1,00	0,121	-0,052	0,432
		Correlación Significación	0,265	0,392	0,751	-	0,611	0,828	0,057
	CrS basal	Coef.	0,614	0,615	0,387	0,121	1,00	-0,931	-0,211
		Correlación Significación	0,004	0,004	0,092	0,611	-	<0,001	0,371
	FG basal	Coef.	-0,513	-0,537	-0,411	-	-0,931	1,00	0,286
		Correlación Significación	0,021	0,015	0,072	0,828	<0,001	-	0,222
	Osmolaridad urinaria basal	Coef.	0,084	0,038	-0,055	0,432	-0,211	0,286	1,00
		Correlación Significación	0,726	0,875	0,817	0,057	0,371	0,222	-

**Tabla 29.** Resto de relaciones de VRT y VRTAA.

Correlaciones			VRT basal	VRTAA basal	Osmolaridad urinaria basal	Diuresis basal	Aclaramiento osmolal basal	Aclaramiento agua libre basal
Rho de Spearman	VRT basal	Coef.	1,00	0,997	0,091	0,085	0,151	0,080
		Correlación	-	<0,001	0,737	0,753	0,577	0,769
		Significación	-	<0,001	0,812	0,736	0,679	0,659
	VRTAA basal	Coef.	0,997	1,00	0,065	0,091	0,112	0,120
		Correlación	<0,001	-	0,812	0,736	0,679	0,659
		Significación	<0,001	-	0,812	0,736	0,679	0,659
	Osmolaridad urinaria	Coef.	0,091	0,065	1,00	-0,434	0,146	-0,613
		Correlación	0,737	0,812	-	0,093	0,588	0,012
		Significación	0,737	0,812	-	0,093	0,588	0,012
	Diuresis basal	Coef.	0,085	0,091	-0,434	1,00	0,333	0,347
		Correlación	0,753	0,736	0,093	-	0,208	0,188
		Significación	0,753	0,736	0,093	-	0,208	0,188
Aclaramiento osmolal basal	Coef.	0,151	0,112	0,146	0,333	1,00	-0,649	
	Correlación	0,577	0,679	0,588	0,208	-	0,007	
	Significación	0,577	0,679	0,588	0,208	-	0,007	
Aclaramiento agua libre	Coef.	0,080	0,120	-0,613	0,347	-0,649	1,00	
	Correlación	0,769	0,659	0,012	0,188	0,007	-	
	Significación	0,769	0,659	0,012	0,188	0,007	-	



**Figura 21.** Correlación entre edad y VRTAA basal.



**Figura 22.** Correlación entre VRTAA basal y Creatinina sérica basal.

Analizando las variables por estadios de Clínica Mayo, podemos encontrar los siguientes resultados (tablas 30, 31 y 32).

**Tabla 30.** Correlación de variables con estadios Clínica Mayo.

		N	Media y DE	Mediana	Rango intercuartílico (RI)	P
<b>VRT basal</b>	<b>1C</b>	3	1417,7 ± 123,84	1364,2	1559,3 – 1329,6	0.166
	<b>1D</b>	8	2907,37 ± 965,22	3184,7	3733,25 – 2032,7	
	<b>1E</b>	5	2137,02 ± 1356,17	1576,2	3380,65 – 1173,8	
	<b>Total</b>	16	2387,32 ± 1131,56	2115,2	3461,1 – 1338,2	
<b>VRTAA basal</b>	<b>1C</b>	3	820,56 ± 61,08	788,6	891 – 782,1	0.142
	<b>1D</b>	8	1722,73 ± 548,26	1923,75	2188,52 – 1229,07	
	<b>1E</b>	5	1206,60 ± 718,81	911,1	1887,85 – 673,1	
	<b>Total</b>	16	1392,28 ± 643,16	1279,05	1969,32 – 783,72	

<b>Edad</b>	<b>1C</b>	3	41.33 ± 2.51	41	44 - 39	<b>0.030</b>
	<b>1D</b>	8	44.13 ± 6.57	47	49,75 – 37,75	
	<b>1E</b>	5	30.40 ± 7.537	27	38,5 - 24	
	<b>Total</b>	16	39.31 ± 8.708	39,5	47,5 - 34	
<b>Peso basal</b>	<b>1C</b>	3	74,93 ± 9,57	79	81,8 - 64	0.701
	<b>1D</b>	8	71,98 ± 10,58	72,05	76,5 – 64,45	
	<b>1E</b>	5	75,68 ± 18,035	74	91,85 – 60,35	
	<b>Total</b>	16	73,69 ± 12,42	73,6	81,1 – 65,2	
<b>PAS basal</b>	<b>1C</b>	3	133,00 ± 6,083	130	140 - 129	0.110
	<b>1D</b>	8	130,00 ± 15,66	132	143,75 - 121	
	<b>1E</b>	5	146,20 ± 12,11	147	156,5 – 135,5	
	<b>Total</b>	16	135,63 ± 14,633	135,5	146,75 – 129,25	
<b>PAD basal</b>	<b>1C</b>	3	77,00 ± 11,790	74	90 - 67	<b>0.038</b>
	<b>1D</b>	8	82,00 ± 8,000	83,5	88,25 – 76,25	
	<b>1E</b>	5	95,20 ± 7,791	98	101,5 – 87,5	
	<b>Total</b>	16	85,19 ± 10,809	85	91,75 – 76,25	

**Tabla 31.** Correlación variables analíticas con estadio Clínica Mayo.

						<b>p</b>
		<b>N</b>	<b>Media y DE</b>	<b>Mediana</b>	<b>Rango intercuartílico (RI)</b>	
<b>CrS basal</b>	<b>1C</b>	3	1,056 ± 0,2358	1,08	1,28 – 0,81	0.527
	<b>1D</b>	8	1,361 ± 0,455	1,32	1,54 – 1,04	
	<b>1E</b>	5	1,16 ± 0,264	1,21	1,39 – 0,92	
	<b>Total</b>	16	1,243 ± 0,373	1,22	1,47 – 1,03	
<b>FG basal</b>	<b>1C</b>	3	75,500 ± 20,79	83	91,5 - 52	0.497
	<b>1D</b>	8	62,90 ± 21,40	65	75,75 – 42,9	
	<b>1E</b>	5	79,20 ± 23,44	82	101,5 – 55,5	
	<b>Total</b>	16	70,356 ± 21,88	70	89,37 – 53,25	
<b>Diuresis basal</b>	<b>1C</b>	3	2733,33 ± 723,41	3100	3200 - 1900	0.341
	<b>1D</b>	8	2843,75 ± 1090,68	2650	3075 – 2112,5	
	<b>1E</b>	5	2120,00 ± 645,75	2100	2650 - 1600	
	<b>Total</b>	16	2596,88 ± 920,95	2450	3075 - 2025	

<b>Osmolaridad urinaria basal</b>	<b>1C</b>	3	444,00 ± 67,01	423	519 - 390	0.218
	<b>1D</b>	8	396,50 ± 104,39	394,5	501 – 301,25	
	<b>1E</b>	5	510,20 ± 133,55	506	626,5 - 396	
	<b>Total</b>	16	440,94 ± 114,435	416	515,75 - 383	
<b>Aclaramiento osmolal basal</b>	<b>1C</b>	3	3,167 ± 0,2517	3,2	3,4 – 2,9	0.268
	<b>1D</b>	8	2,525 ± 0,462	2.4	2,9 – 2,12	
	<b>1E</b>	5	2,62 ± 0,8044	2,2	3,45 - 2	
	<b>Total</b>	16	2,67 ± 0,584	2,5	3,17 – 2,12	
<b>Aclaramiento de agua libre basal</b>	<b>1C</b>	3	-1,167 ± 0,351	-1,2	-0,8 – (-1,5)	0.200
	<b>1D</b>	8	-0,538 ± 0,748	-0,6	0 – (-1,15)	
	<b>1E</b>	5	-1,160 ± 0,4980	-1,3	-0,65 – (-1,6)	
	<b>Total</b>	16	-0,850 ± 0,6693	-0,9	-0,5 – (-1,45)	
<b>Índ. albúmina/Cr basal</b>	<b>1C</b>	3	16,500 ± 2,5981	15	N/D	0.363
	<b>1D</b>	8	103,613 ± 148,27	41,9	137,25 – 17,02	
	<b>1E</b>	5	35,300 ± 32,07	29	64,5 – 9,25	
	<b>Total</b>	16	65,93 ± 109,97	31	77,5 – 12,52	
<b>Índ. Proteína/Cr. Basal.</b>	<b>1C</b>	3	0,100 ± 0	0,100	N/D	0.073
	<b>1D</b>	8	0,250 ± 0,160	0,200	0,300 – 0,125	
	<b>1E</b>	5	0,140 ± 0,542	0,103	0,200 – 0,100	
	<b>Total</b>	16	0,187 ± 0,130	0,151	0,200 – 0,100	
<b>Proteinuria 24 horas basal.</b>	<b>1C</b>	3	161,33 ± 89,226	130	262 - 92	0.378
	<b>1D</b>	8	326,00 ± 285,98	245	331 – 185,5	
	<b>1E</b>	5	218,80 ± 55,21	191	272,5 - 179	
	<b>Total</b>	16	261,63 ± 211,83	215	275,5 - 172	

**Tabla 32.** Otras correlaciones por estadio de Clínica Mayo.

		N	Media y DE	Mediana (RI)	Rango intercuartílico (RI)	p
<b>Urato basal</b>	<b>1C</b>	3	5,033 ± 0,945	4,7	6,1 – 4,3	0.120
	<b>1D</b>	8	5,576 ± 0,504	5,75	5,89 – 5,35	
	<b>1E</b>	5	4,476 ± 1,127	4,4	5,55 – 3,44	
	<b>Total</b>	16	5,131 ± 0,909	5,5	5,86 – 4,41	
<b>Na sérico basal</b>	<b>1C</b>	3	140,33 ± 1,528	140	142 - 139	0.609
	<b>1D</b>	8	140,13 ± 1,126	140,5	141 – 139,25	
	<b>1E</b>	5	139,40 ± 1,517	140	140,5 - 138	
	<b>Total</b>	16	139,94 ± 1,289	140	141 - 139	
<b>ALT basal</b>	<b>1C</b>	3	14,00 ± 5,196	11	N/D	0.482
	<b>1D</b>	8	16,13 ± 5,693	15,5	20,75 - 14	
	<b>1E</b>	5	18,60 ± 6,066	20	24 – 12,5	
	<b>Total</b>	16	16,50 ± 5,598	15,5	21,5 – 11,75	
<b>Bilirrubina total basal</b>	<b>1C</b>	3	0,50 ± 0,252	0,43	0,78 – 0,29	0.87
	<b>1D</b>	8	0,5475 ± 0,194	0,55	0,74 – 0,34	
	<b>1E</b>	5	0,474 ± 0,218	0,45	0,67 – 0,29	
	<b>Total</b>	16	0,515 ± 0,200	0,46	0,74 – 0,31	

#### 4.9 Evolución tras tratamiento con Tolvaptan

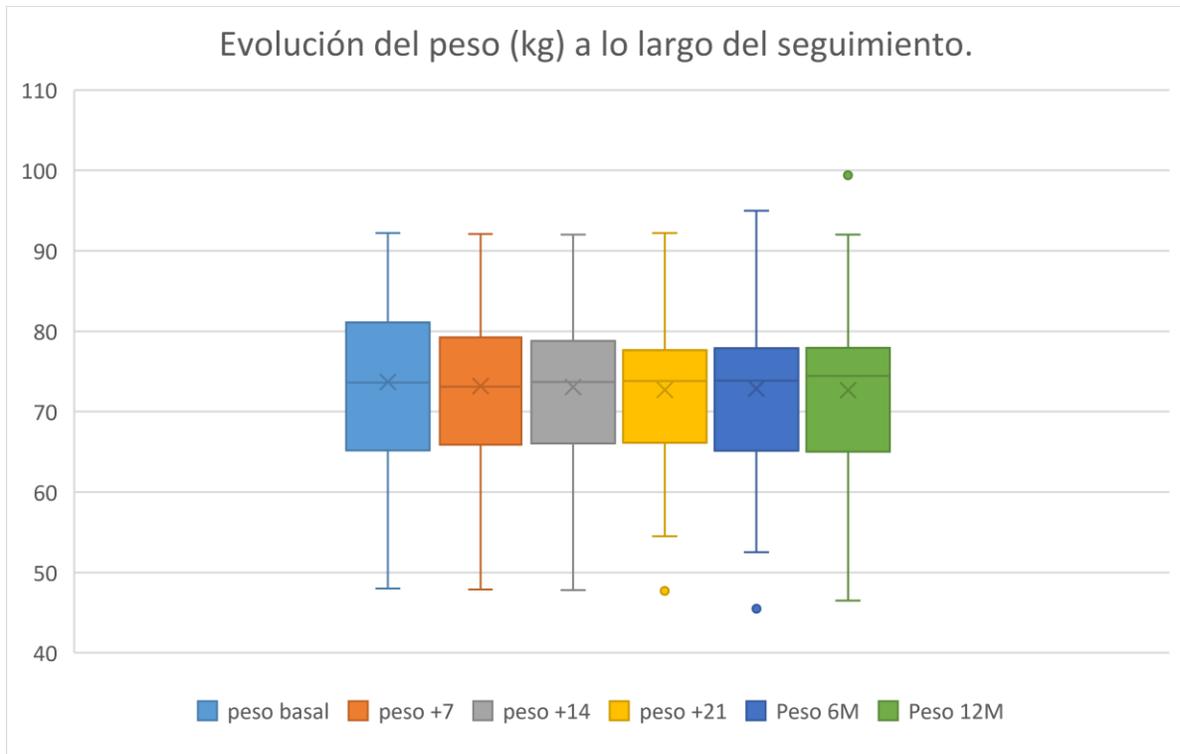
Las medias de algunos parámetros bioquímicos, así como de la diuresis de 24 horas, osmolaridad plasmática y urinaria, aclaramiento osmolar y aclaramiento de agua libre los mostramos en la siguiente tabla (tabla 33).

**Tabla 33.** Medias de las distintas variables durante el seguimiento.

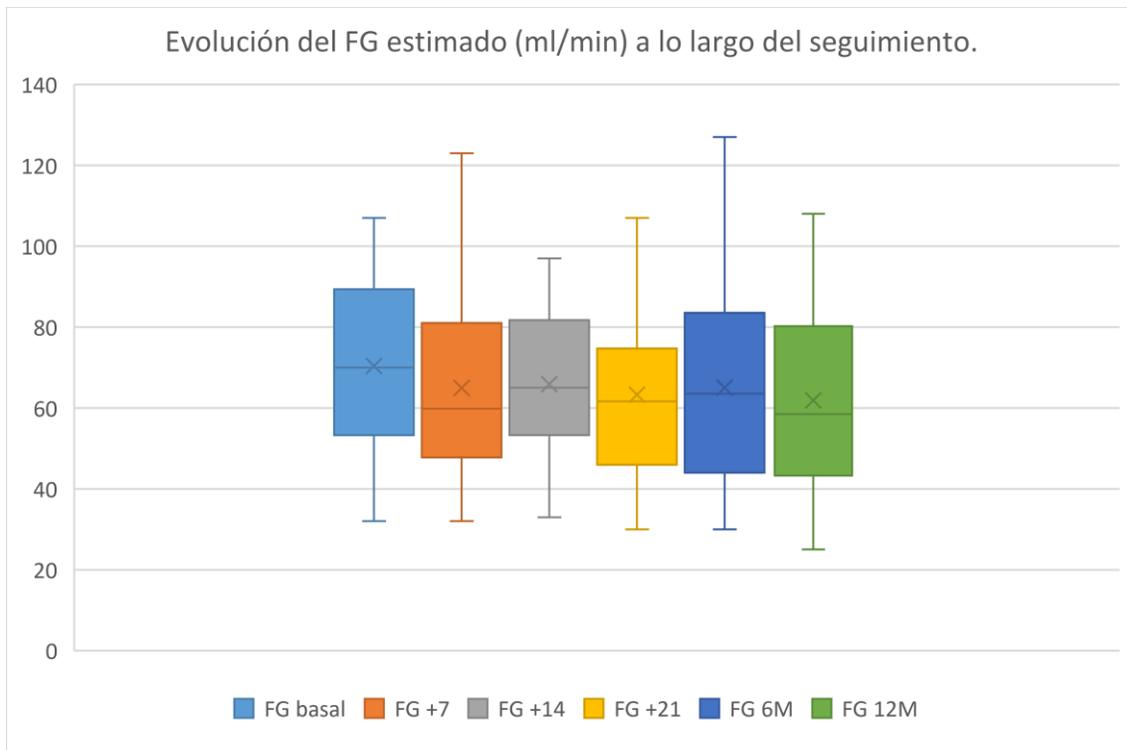
Revisión	Basal	+7	+14	+21	6º mes	12º mes
<b>Variable</b>						
<b>Media ± DE del peso (kg)</b>	73,694 ± 12,42	73,188 ± 12,26	73,063 ± 12,12	72,694 ± 12,01	72,844 ± 12,94	72,657 ± 13,61
<b>Mediana (RI) del peso (kg)</b>	73,6 [81.1 - 65.2]	73,1 [79.22 - 65.87]	73,7 [78.8 - 66.05]	73,8 [77.65 - 66.12]	73,85 [77.87 - 65.12]	74,45 [77.92 - 65.02]
<b>Media ± DE del FG (ml/min)</b>	70,356 ± 21,88	64,981 ± 23,89	65,925 ± 17,88	63,325 ± 22,01	65,050 ± 25,57	61,857 ± 23,80
<b>Mediana (RI) del FG (ml/min)</b>	70 [89.37 - 53.25]	59,85 [81 - 47.75]	65 [81.75 - 53.25]	61,65 [74.75 - 46]	63,5 [83.5 - 44]	58,5 [80.25 - 43.25]
<b>Media ± DE del inverso de creatinina (ml/mg)</b>	86,72 ± 24,17	81,16 ± 26,26	81,52 ± 20,87	79,6 ± 24,68	81,79 ± 29,6	78,71 ± 25,77
<b>Mediana (RI) de inverso de Creatinina(ml/mg)</b>	81,95 [96.87 - 68.05]	75,2 [90.9 - 63.57]	80 [89.9 - 67.57]	77 [95.15 - 60.02]	74,04 [94.075 - 60.425]	72,45 [95.65 - 63.55]
<b>Media ± DE de la osmolaridad plasmática (mOsm/L)</b>	277,94 ± 5,904	285,19 ± 6,74	283,69 ± 9,73	282,44 ± 7,73	280,5 ± 6,71	280,93 ± 9,55
<b>Mediana (RI) de Osmolaridad plasmática (mOsm/L)</b>	277 [283.5 - 273.25]	284 [291 - 279.25]	282,5 [291.75 - 274.5]	280 [291.75 - 276.25]	280,5 [287 - 273.5]	281,5 [289 - 272]
<b>Media ± DE del sodio sérico (mEq/l)</b>	139,94 ± 1,28	143,88 ± 1,74	142,31 ± 1,62	142,44 ± 1,63	142,00 ± 1,67	141,93 ± 2,84
<b>Mediana (RI) del Sodio sérico (mEq/l)</b>	140 [141- 139]	144 [145- 143]	142 [143,75 - 141]	143 [144- 141]	142 [143- 141]	143 [144- 139,75]
<b>Media ± DE del urato (mg/dl)</b>	5,131 ± 0,90	5,91 ± 1,25	5,79 ± 1,13	5,76 ± 1,24	5,83 ± 1,11	5,62 ± 1,34
<b>Mediana (RI) del Urato (mg/dl)</b>	5,5 [5.86 - 4.41]	6,25 [6.8 - 5.25]	6 [6.47 - 5.05]	6,05 [6.73 - 4.8]	6,05 [6.47 - 4.95]	6,2 [6.58 - 4.75]

<b>Media ± DE de la diuresis (ml/24 horas)</b>	2596,88 ± 920,95	6812,5 ± 1567,11	7525 ± 1667,63	7890,62 ± 1509,99	7528,12 ± 1523,37	7357,14 ± 1418,4
<b>Mediana (RI) de la diuresis (ml/24h)</b>	2450 [3075 - 2025]	6500 [8025 - 5625]	7775 [8800 - 5925]	7650 [8925 - 6887.5]	7950 [8862.5 - 6350]	7500 [8000 - 6625]
<b>Media ± DE de la osmolaridad urinaria (mOsm/kg)</b>	440,94 ± 114,43	171,56 ± 46,51	161,94 ± 43,55	140,25 ± 31,45	159,69 ± 48,27	169,07 ± 64,73
<b>Mediana (RI) Osmolaridad urinaria (mOsm/kg)</b>	416 [515.75 - 383]	177,5 [217 - 141]	156 [199.75 - 119.5]	145 [154.75 - 115.75]	171 [195.5 - 113.25]	159 [194.25 - 132.25]
<b>Media ± DE del aclaramiento osmolar (ml/min)</b>	2,68 ± 0,58	2,79 ± 0,91	2,92 ± 0,82	2,64 ± 0,43	2,92 ± 1,02	3,01 ± 1,12
<b>Mediana (RI) aclaramiento osmolar (ml/min)</b>	2,5 [3.17 - 2.12]	6,65 [3.07 - 2.5]	2,95 [3.625 - 2.1]	2,65 [2.87 - 2.42]	3,05 [3.6 - 1.92]	2,95 [3.3 - 2.37]
<b>Media ± DE del aclaramiento de agua libre (ml/min)</b>	-0,85 ± 0,67	1,92 ± 0,97	2,28 ± 1,06	2,79 ± 1,01	2,3 ± 1,14	2,06 ± 1,22
<b>Mediana (RI) aclaramiento de agua libre (ml/min)</b>	-0,9 [-0.5 - (-1.45)]	1,95 [2.6 - 1.07]	2,4 [3 - 1.45]	2,65 [3.55 - 2.15]	2,1 [2.9 - 1.4]	2,1 [2.92 - 1.42]

La evolución de las distintas variables medidas a lo largo del seguimiento se muestran en los siguientes gráficos (figuras 23, 24 y 25).



**Figura 23.** Evolución del peso medio (kg) durante el seguimiento.



**Figura 24.** Evolución del FG estimado por CKD-EPI (ml/min).

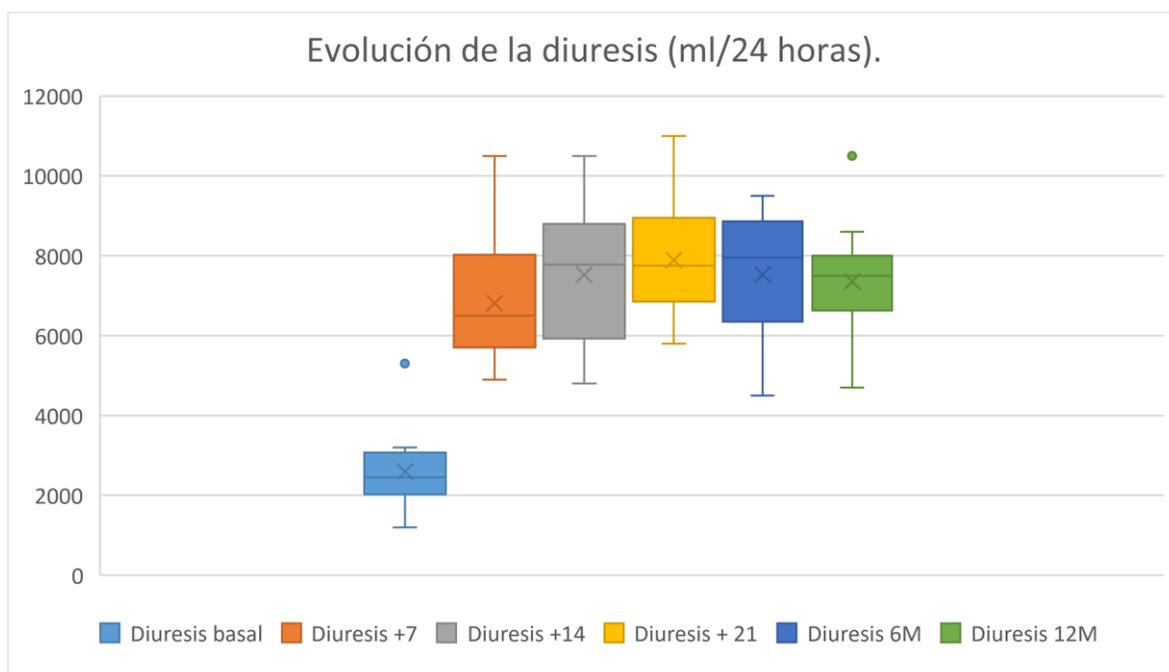


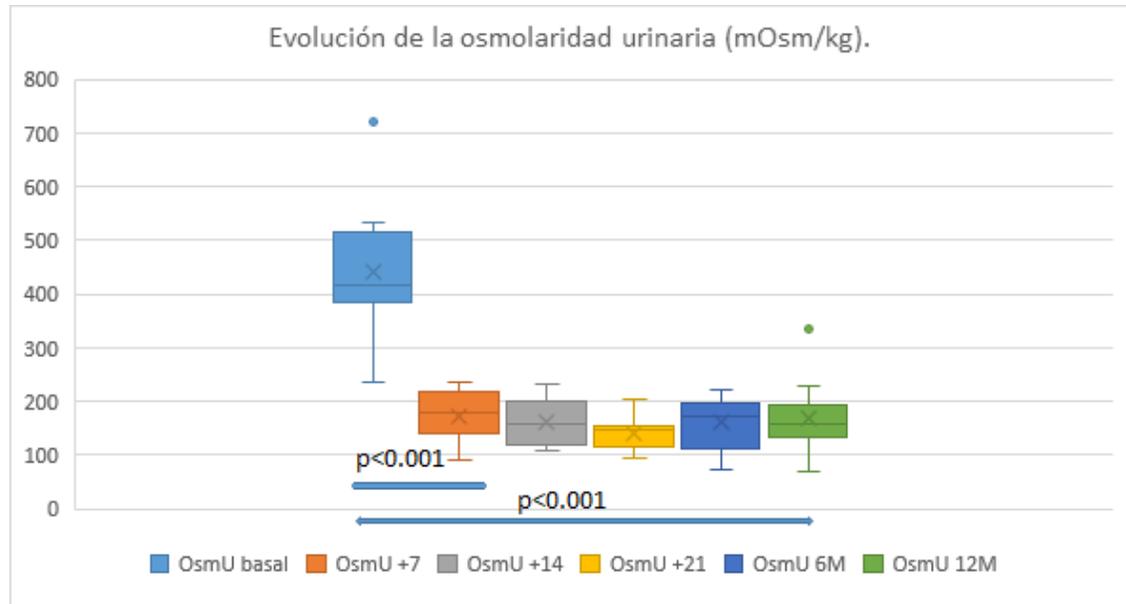
Figura 25. Evolución de la diuresis a lo largo del tiempo.

Correlación entre volúmenes de diuresis en las distintas revisiones (tabla 34).

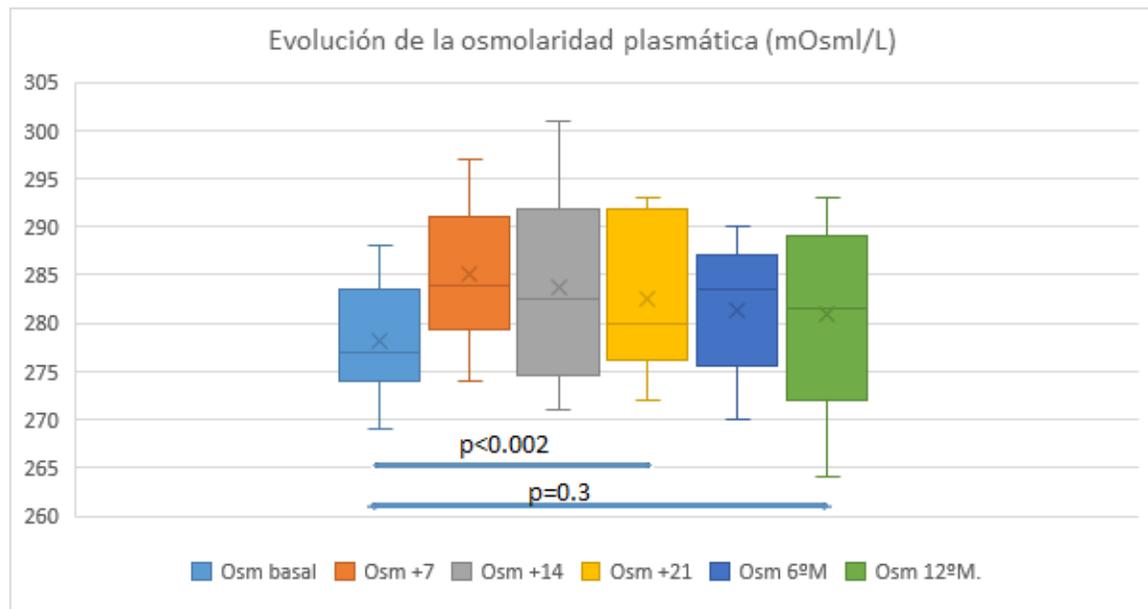
Tabla 34. Correlación entre el volumen de diuresis en cada revisión.

Correlaciones			Diuresis basal	Diuresis +7	Diuresis +14	Diuresis +21	Diuresis 6 <sup>º</sup> mes	Diuresis al año
Rho de Spearman	Diuresis basal	Coef. Correlación	1,00	0,221	0,446	0,407	0,206	0,243
		Significación	-	0,412	0,083	0,118	0,443	0,402
	Diuresis +7	Coef. Correlación	0,221	1,00	0,651	0,522	0,378	0,307
		Significación	0,412	-	0,006	0,038	0,149	0,285
	Diuresis +14	Coef. Correlación	0,446	0,651	1,00	0,837	0,614	0,205
		Significación	0,083	0,006	-	<0,001	0,011	0,483
	Diuresis +21	Coef. Correlación	0,407	0,522	0,837	1,00	0,594	0,339
		Significación	0,118	0,038	<0,001	-	0,015	0,235
	Diuresis 6 <sup>º</sup> mes	Coef. Correlación	0,206	0,378	0,614	0,594	1,00	0,685
		Significación	0,443	0,149	0,011	0,015	-	0,007
	Diuresis al año	Coef. Correlación	0,243	0,307	0,205	0,339	0,685	1,00
		Significación	0,402	0,285	0,483	0,235	0,007	-

La evolución de la osmolaridad urinaria y plasmática se muestran en las siguientes figuras (figura 26 y 27).



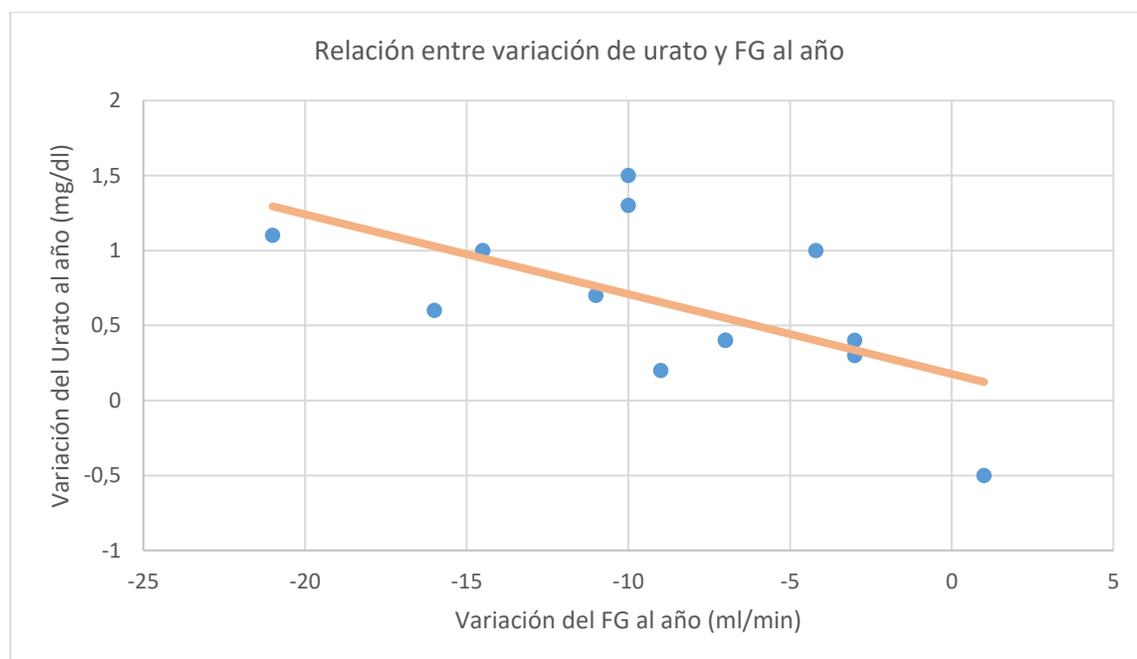
**Figura 26.** Evolución de la osmolaridad urinaria (mOsm/kg) a lo largo del estudio.



**Figura 27.** Evolución de la osmolaridad plasmática a lo largo del seguimiento.

En cuanto al **sodio sérico**, ascendió significativamente desde el día +7 con respecto a la situación basal, y se mantuvo alto hasta el mes 12º, aunque se observa que en los meses 6º y 12º, desciende sin llegar al nivel basal. Estos cambios fueron significativos en los días +7, +14, +21 y 6º mes ( $p < 0.005$ ) aunque perdían significación en el 12º mes ( $p = 0.09$ ).

El **ácido úrico** ascendió significativamente desde el comienzo del tratamiento, para luego mantenerse estable. Este ascenso se mantuvo siempre dentro de los límites de normalidad para el laboratorio. Ningún caso recibió tratamiento hipouricemiante ni antes ni después del estudio. Esta variación no guardó relación con la edad, peso, presión arterial, filtrado glomerular basal, sodio, diuresis, urato inicial ni osmolaridad plasmática. Sí guardó una relación inversamente proporcional ( $p < 0.05$ ) con la variación del filtrado glomerular estimado (figura 28).



**Figura 28.** Relación entre la variación de FG y de ácido úrico en el 12º mes ( $p < 0,05$ ).

No hubo ningún cambio significativo ni relaciones entre los distintos niveles de **transaminasas** ni **bilirrubina** sérica a lo largo del estudio, excluyendo los datos de los pacientes en los que hubo que suspender el fármaco por la reacción idiosincrática hepática. Las medias y medianas de estos valores se mantuvieron siempre en rango de normalidad del laboratorio.

#### 4.10 Determinación de biomarcadores

La excreción de proteínas en la orina observada se puede consultar en las siguiente tabla (tabla 35).

**Tabla 35.** Medias, mediana y Rango intercuartílico de proteínas en orina

Visita	Basal (inicio de tratamiento)	2º visita	3º visita	4º visita	6º mes.	12º mes.
<b>Media proteinuria (mg/24 horas)</b>	261 ± 211	345 ± 309	306 ± 286	378 ± 241	363 ± 318	302 ± 340
<b>Mediana y RI Proteinuria 24 horas (mg/24 horas)</b>	215 (275.5 - 172)	310 (481 - 140)	285 (476.25 - 0)	360 (445.5 - 275)	322,5 (494.5 - 132.5)	195 (447.5 - 75)
<b>Media del índ prot/Cr (mg/mg)</b>	0,187 ± 0,130	0,222 ± 0,119	0,276 ± 0,136	0,268 ± 0,094	0,237 ± 0,182	0,223 ± 0,173
<b>Mediana y RI del Índ prot/Cr en orina (mg/mg)</b>	0, 151 (0, 20 - 0, 10)	0, 20 (0,30- 0, 10)	0, 25(0, 375 - 0, 20)	0, 25 (0, 375 - 0,20)	0, 20 (0, 30 -0, 10)	0,20 (0,30- 0,10)
<b>Media del índ alb/Cr (mg/g)</b>	65,93 ± 109,93	66,64 ± 76,73	76,04 ± 98,16	53,71 ± 73,88	74,38 ± 130,878	73,36 ± 131,83
<b>Mediana y RI del índ alb/Cr en orina (mg/g)</b>	31 (77.5 - 12.52)	45,2 (97.75 - 15.32)	43,75 (81.75 - 17)	29 (57.5 - 12.05)	25 (54 - 10.02)	22 (52.5 - 8.5)

Si bien la mediana de la **albuminuria** parece elevarse algo hacia la 3º visita, para luego volver al nivel basal, no fue significativo.

La **proteinuria de 24 horas** cambió de manera significativa al iniciar el tratamiento con Tolvaptan, elevándose desde la visita basal al día +7 ( $p<0.05$ ), para luego mantenerse estable desde el día +7 hacia el resto de las visitas, hasta alcanzar el año.

El **índice proteína/creatinina** se incrementó significativamente hacia los días +14 y +21 ( $p<0.05$ ). Sin embargo, la significancia estadística se pierde al 6º y 12º mes.

Por otro lado, los biomarcadores medidos en sangre y orina arrojaron los siguientes resultados (tabla 36).

**Tabla 36.** Medias, medianas y rango intercuartílico de los biomarcadores.

	Basal	2º visita	3º visita	4º visita	6º mes	12º mes
<b>Media y DE</b>	30,62 ±	29,45 ±	36,31 ±	31,67 ±	33,11 ±	38,57 ±
<b>MCP1 plasma (pg/ml)</b>	36,19	42,28	43,33	37,67	40,22	46,13
<b>Mediana y RI</b>	24,59 (45.81	19,19 (51.35	30,25 (44.23	28,03	21,06	28,16 (54.06
<b>MCP 1 en plasma (pg/ml)</b>	- 0.24)	- 0)	- 0.53)	(48.583 - 0.242)	(56.819 - 0)	- 2.64)
<b>Media y DE</b>	307,09 ±	126,68 ±	72,94 ±	67,58 ±	62,78 ± 65,9	44,75 ±
<b>MCP 1 en orina (pg/ml)</b>	291,57	165,59	98,81	71,91		77,41
<b>Mediana y RI</b>	189,69	67,53	35,22	55,11	35,37	11,14 (72.02
<b>MCP 1 en orina (pg/ml)</b>	(557.60 - 50.5)	(193.88 - 10.60)	(104.62 - 12.88)	(112.32 - 10.52)	(129.04 - 14.30)	- 0)
<b>Media y DE</b>	56,83 ±	12,37 ±	11,62 ±	10,99 ±	11,55 ±	13,71 ±
<b>NGAL en orina (ng/ml)</b>	119,42	14,39	11,59	11,43	10,47	12,71
<b>Mediana y RI</b>	23,02 (50.97	8,64 (13.26 -	5,82 (18.57 -	5,74 (18.82 -	9,63 (21.21 -	9,72 (23.74 -
<b>NGAL en orina (ng/ml)</b>	- 7.81)	3.24)	3.90)	1.42)	2.57)	2.84)
<b>Media y DE</b>	13,28 ± 7,30	28,02 ±	31,12 ±	29,00 ±	19,59 ±	9,27 ± 11,34
<b>TGF beta en orina (pg/ml)</b>		17,93	17,38	23,17	14,35	
<b>Mediana y RI</b>	12,78 (19.42	23,96 (47.85	29,60 (48.87	28,28 (41.68	19,14 (34.45	3,36 (18.45 -
<b>TGF beta en orina (pg/ml)</b>	- 8.43)	- 14.42)	- 20.76)	- 6.55)	- 0)	0)
<b>Media y DE</b>	432,34 ±	83,72 ±	68,69 ±	65,26 ±	50,4 ± 37,93	76,77 ±
<b>osteopontina en orina (ng/ml)</b>	370,08	60,25	64,93	65,85		83,16

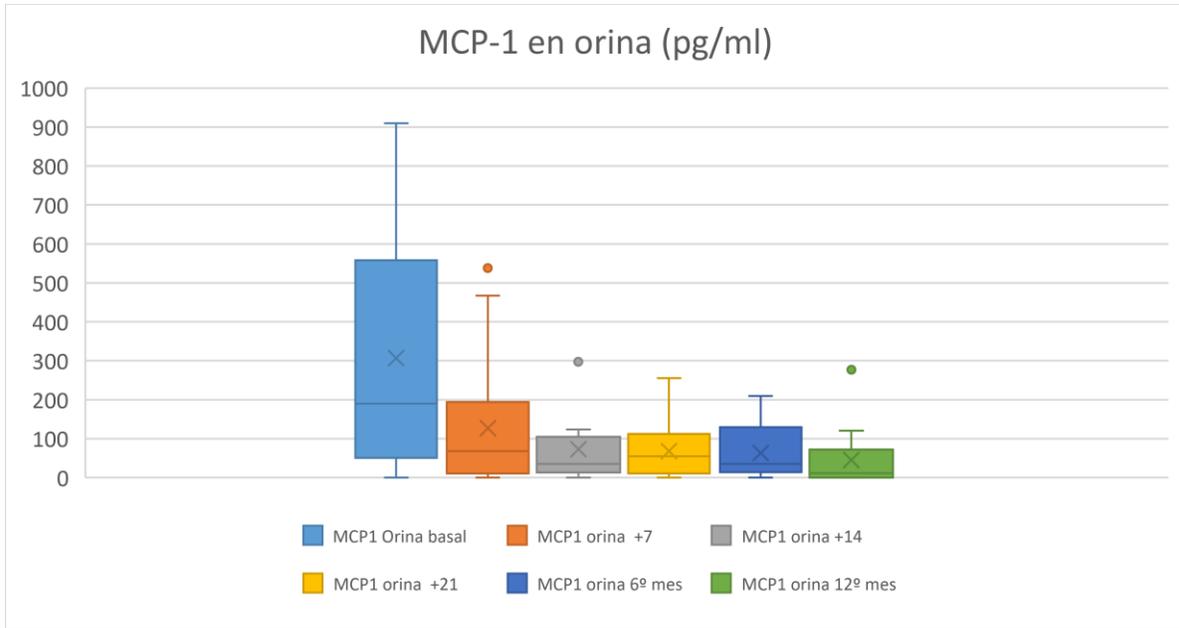
<b>Mediana y RI Osteopontina en orina (ng/ml)</b>	282,5 (645.62 - 173.06)	75,76 (105.18 - 37.62)	38,75 (119.5 - 17.15)	50 (83 - 27.3)	45,32 (72.75 - 19.5)	49,37 (103.09 - 24.87)
<b>Media y DE NAG en orina (UI/L)</b>	18,33 ± 27,06	13,59 ± 30,38	9,34 ± 10,52	13,37 ± 23,56	4,52 ± 5,01	8,86 ± 7,64
<b>Mediana y RI NAG en orina (UI/L)</b>	5,59 (26.51 - 1.87)	5,37 (10.82 - 0.09)	5,09 (20.3 - 0)	3,81 (16.16 - 1.31)	3,56 (5.81 - 0.17)	7,08 (12.57 - 4.04)

Se puede observar que la media de **MCP-1 plasmático** no varía a lo largo de la evolución.

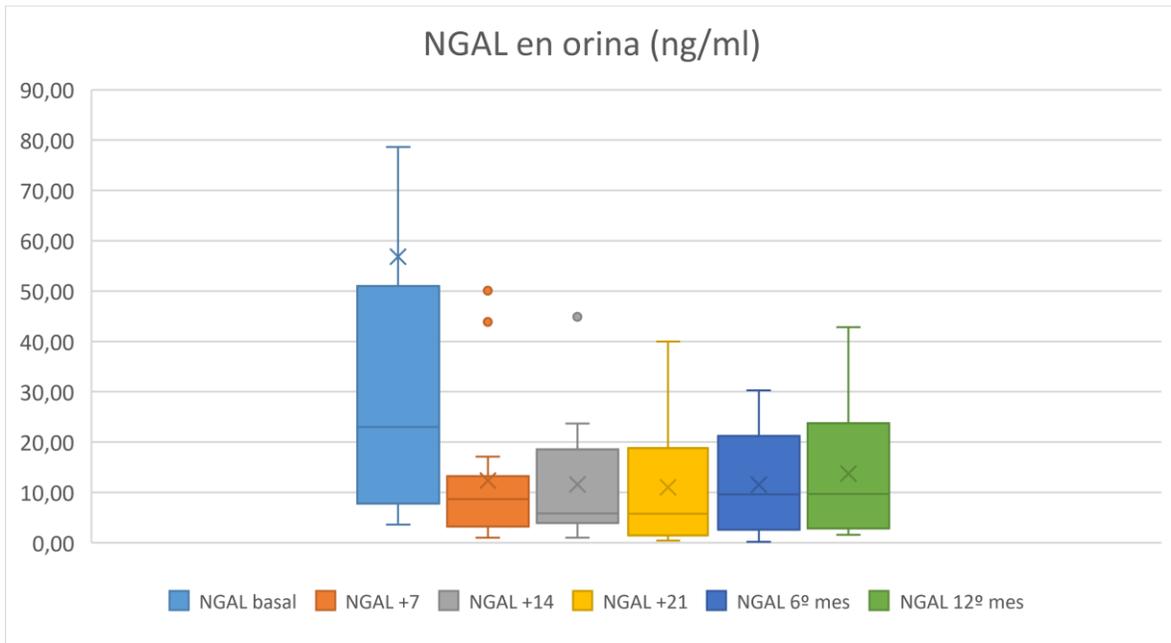
Por otro lado, **el MCP-1 urinario** bajó significativamente desde el día +7 ( $p < 0.05$ ), estabilizándose posteriormente y sin cambiar sus niveles a partir de la primera semana de tratamiento (figura 29). Con el marcador **NGAL en orina** ocurre lo mismo; tenemos un descenso inicial significativo ( $p < 0.05$ ) para estabilizarse posteriormente y no encontrar otros cambios (figura 30). El comportamiento de la **osteopontina** en orina es similar ( $p < 0.05$ ) (figura 31).

En el caso del **TGF  $\beta$**  podemos observar un incremento inicial de la concentración urinaria, de manera significativa ( $p < 0.05$ ) que se mantiene hasta el 6º mes, momento en el que deja de tener significación. Posteriormente, vemos una caída de los niveles (figura 32).

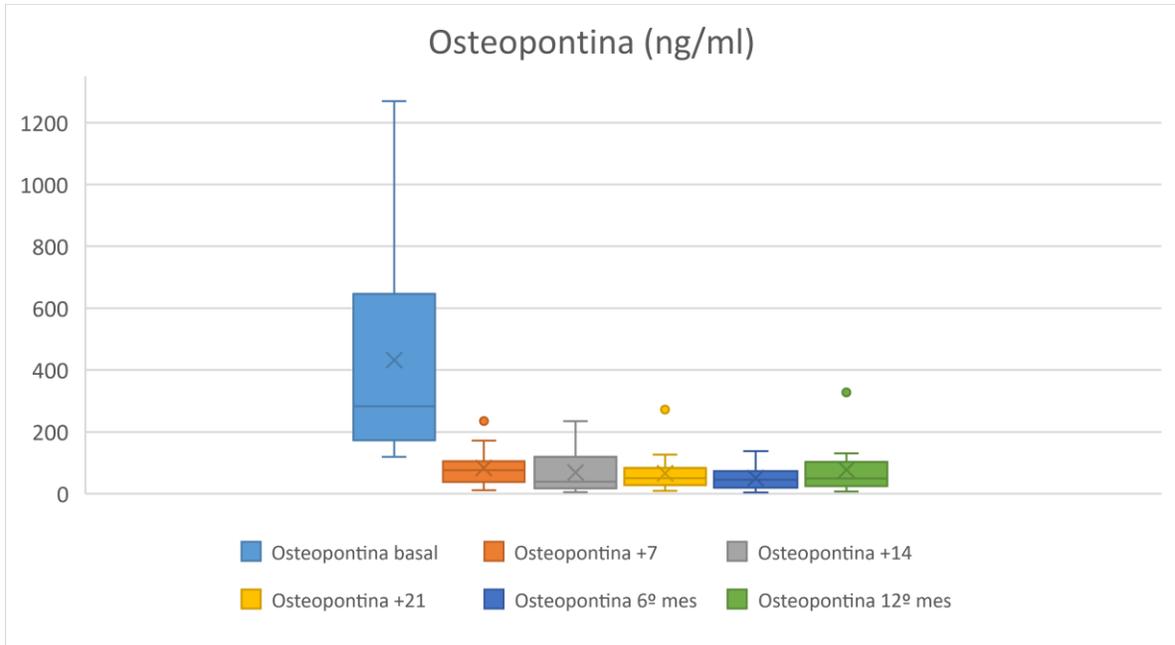
El marcador **NAG en orina** no se modifica significativamente, ni sigue ninguna tendencia a lo largo del estudio.



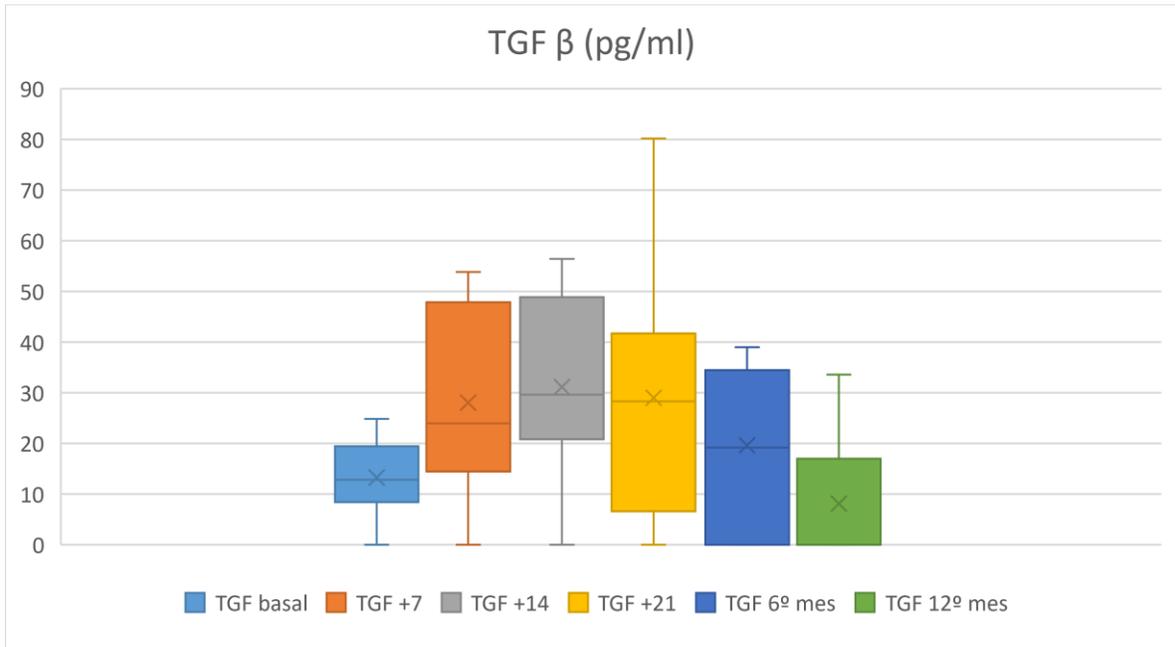
**Figura 29.** MCP-1 en orina (pg/ml) durante el estudio.



**Figura 30.** NGAL en orina (pg/ml) durante el tiempo de evolución.



**Figura 31.** Osteopontina en orina (ng/ml) durante el seguimiento.



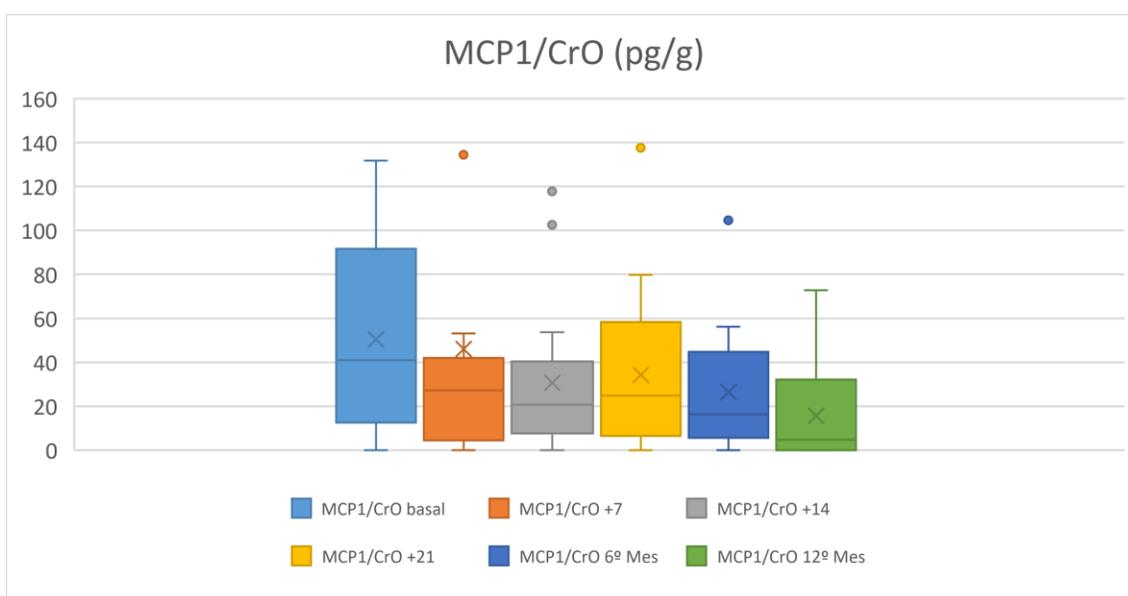
**Figura 32.** TGF β en orina (pg/ml) durante el estudio.

Para evitar que la dilución de la orina secundaria al tratamiento con Tolvaptan produjera sesgos en la interpretación de los biomarcadores en orina, relacionamos éstos con la excreción de creatinina en orina (CrO) (Tabla 37).

**Tabla 37.** Medianas y rango intercuartílico de los índices.

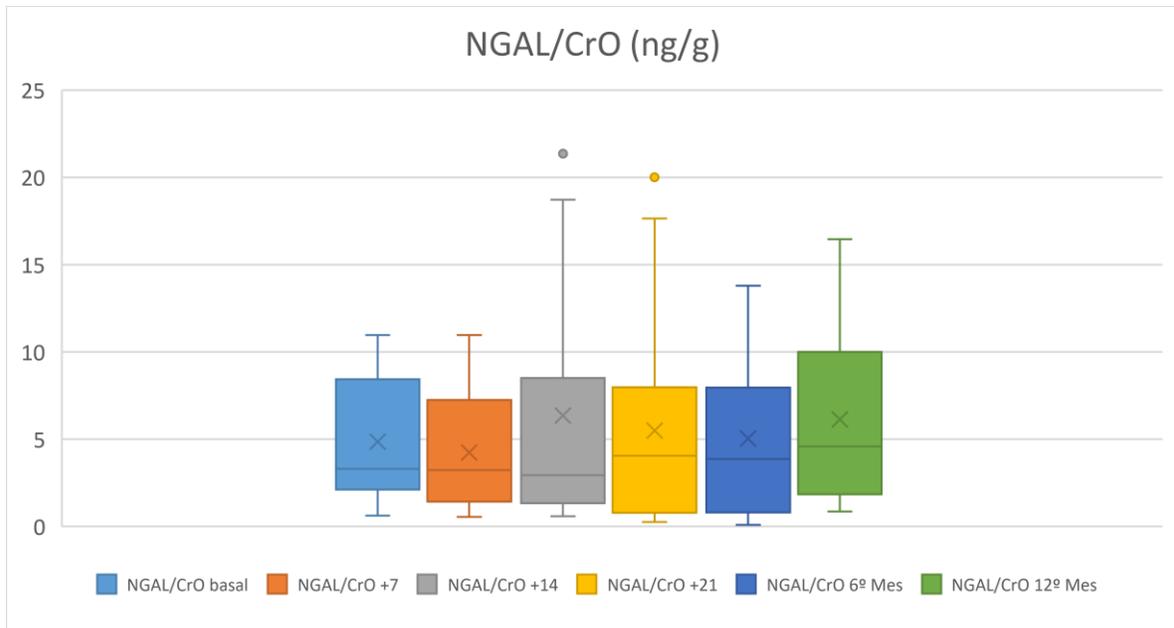
Visita	Basal (inicio de tratamiento)	2ª visita (se escala de 45-15 mg a 60- 30 mg)	3ª visita (se escala de 60-30 mg a 90-30 mg)	4ª visita (revisión con 90-30 mg)	6º mes de tratamiento	12º mes de tratamiento
<b>Media y DE de MCP1/CrO (pg/g)</b>	50,34 ± 43,75	46,09 ± 73,11	30,8 ± 34,6	34,39 ± 37,3	26,6 ± 28,32	15,64 ± 22,87
<b>Mediana (RI) de MCP 1 /CrO (pg/g)</b>	41,05 (91.68 - 12.68)	27,22 (42.07 - 4.60)	20,77 (40.43 - 7.74)	24,91 (58.33 - 6.53)	16,43 (44.78- 5.72)	4,81 (32.22 - 0)
<b>Media y DE de NGAL/CrO (ng/g)</b>	4,84 ± 3,77	4,23 ± 3,43	6,35 ± 6,97	5,49 ± 6,02	5,02 ± 4,41	6,12 ± 4,97
<b>Mediana (RI) de NGAL/CrO (ng/g)</b>	3,57 (9.94 - 2.16)	3,22 (7.24 - 1.42)	2,92 (8.49 - 1.32)	4,05 (7.96 - 0.77)	3,85 (7.95 - 0.8)	4,56 (9.99 - 1.82)
<b>Media y DE de TGF β /CrO (pg/g)</b>	3,01 ± 3,24	14,43 ± 13,59	18,01 ± 14,72	17,76 ± 16,79	9,55 ± 7,59	4,11 ± 5,33
<b>Mediana (RI) de TGF β/CrO (pg/g)</b>	2,17 (3.36 - 1.14)	11,41 (29.36 - 3.67)	15,57 (26.92 - 5.76)	13,71 (38.18 - 3.36)	8,16 (15.88 - 0)	2,04 (8.01 - 0)
<b>Media y DE de la osteopontina/CrO (ng/g)</b>	86,93 ± 91,96	36,06 ± 34,64	30,18 ± 27,01	30,14 ± 30,09	20,4 ± 13,25	34,12 ± 28,1
<b>Mediana (RI) de Osteopontina/Cro (ng/g)</b>	51,17 (110.96 - 23.77)	25,75 (43.38 - 13.64)	17,8 (41.2 - 9.91)	23,08 (33.39 - 11.86)	17,7 (28.21 - 10.66)	26,19 (54.65 - 12.97)
<b>Media y DE del NAG/CrO (UI/g)</b>	3674,49 ± 5617,36	7472,61 ± 19146,28	5014,46 ± 5685,66	6791,45 ± 11621,33	2366,21 ± 2829,63	5233,3 ± 4678,7
<b>Mediana (RI) de NAG/CrO (UI/g)</b>	1008,5 (6162.50 - 197.03)	2015,82 (3653.22 - 59.81)	2758,62 (10873.52 - 0)	2586,38 (6198.54 - 401.83)	1357,14 (4469.23 - 47.22)	4327,41 (7938.67 - 1693.48)

Con el marcador **MCP1/CrO**, podemos observar una reducción global en la ratio ( $p < 0.05$ ), tras el inicio de tratamiento. El descenso es brusco en la primera semana, aunque no significativo estadísticamente, y posteriormente continúa descendiendo progresivamente. Comparando el momento basal a largo plazo, con el 6º ó el 12º mes, se vio un cambio significativo ( $p = 0.008$  y  $p = 0.004$  respectivamente), al igual que al comparar la segunda visita, a la semana del inicio del fármaco, con el 12º mes ( $p = 0.03$ ). (Figura 33).



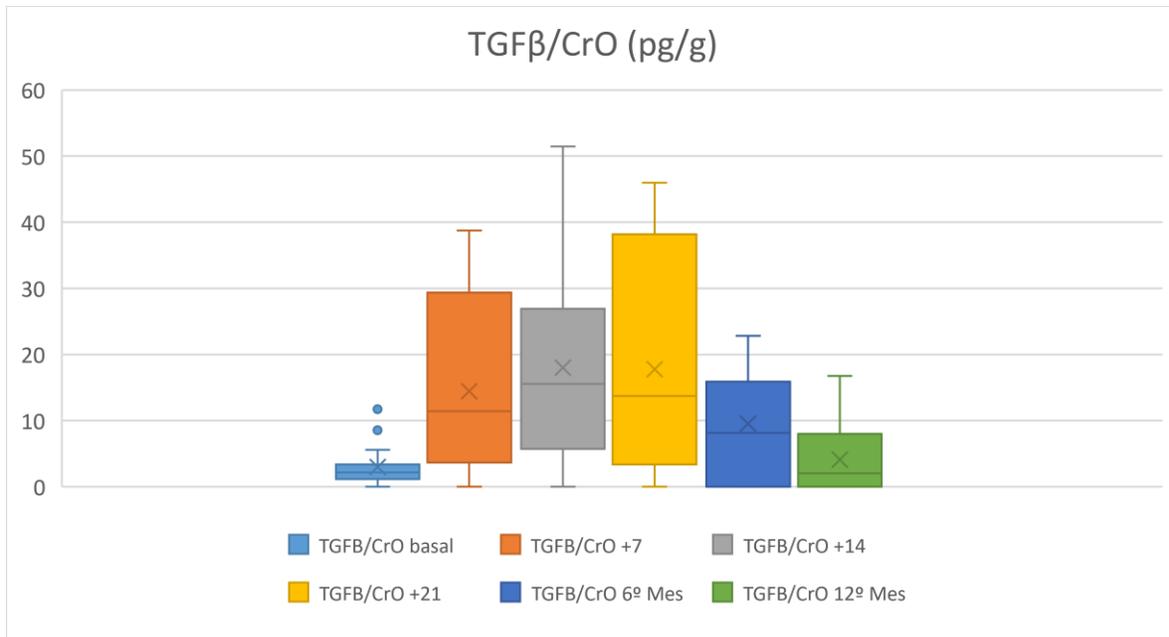
**Figura 33.** MCP1/CrO en orina a lo largo de la evolución.

Al hablar de niveles brutos de **NGAL**, habíamos visto un descenso significativo tras el tratamiento con Tolvaptan. Sin embargo, al ajustar por creatinina urinaria, vemos que el índice **NGAL/CrO** no se modifica durante la evolución. Ni comparando el momento basal, ni los niveles de las sucesivas semanas tempranas, con las visitas más tardías, observamos cambios (figura 34).



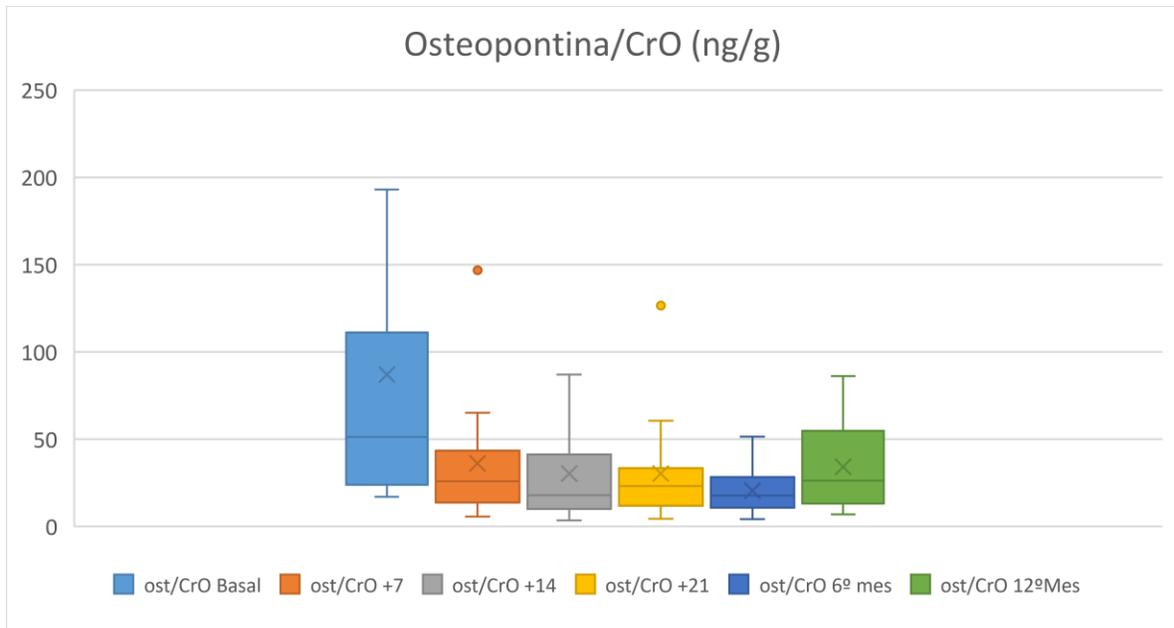
**Figura 34.** NGAL/CrO en orina durante el estudio.

Respecto al **TGFβ/CrO** observamos un aumento significativo con respecto a la primera ( $p=0.005$ ), segunda ( $p=0.001$ ) y tercera ( $p=0.003$ ) semanas. Se mantiene significativo al 6º mes ( $p=0.008$ ) y pierde la significación al 12º mes (figura 35). Esta tendencia es la misma que podíamos observar con los niveles brutos de TGFβ.



**Figura 35.** TGFB/CrO en orina durante el estudio.

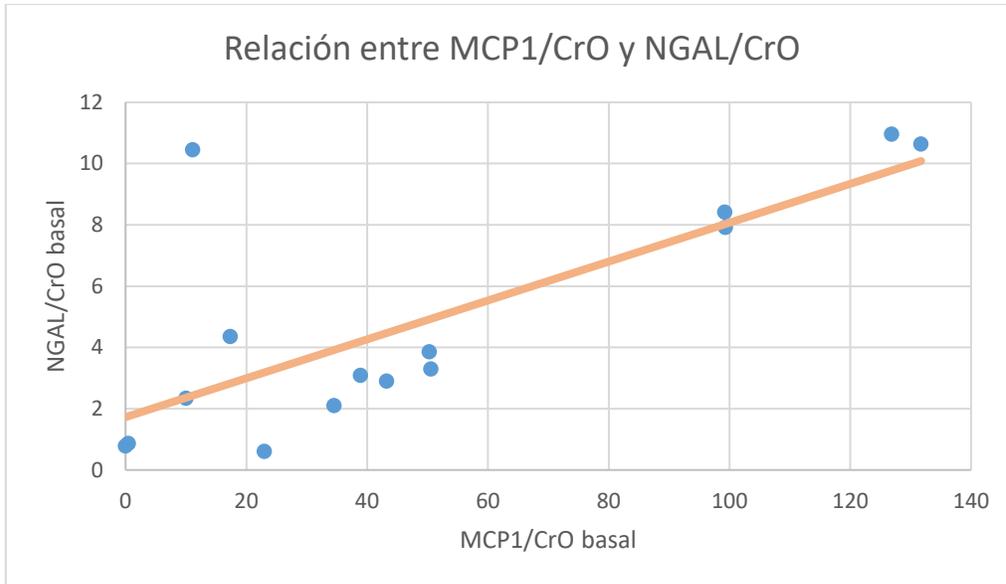
Con los niveles brutos **de osteopontina en orina**, habíamos observado una caída importante y significativa de la concentración, y observamos que esta tendencia se mantiene con el índice **Osteopontina/CrO**. Hay una caída inicial significativa, al comparar el momento basal con la primera semana ( $p=0.008$ ), con el 6º y 12º mes ( $p=0.005$  y  $p=0.02$  respectivamente), aunque al comparar la primera semana con estos momentos vemos que no hay cambios (figura 36).



**Figura 36.** Osteopontina/CrO (ng/g) en orina a lo largo del seguimiento.

Del mismo modo que no se observaron cambios en los niveles de **NAG urinario**, tampoco en los niveles de **NAG/CrO**.

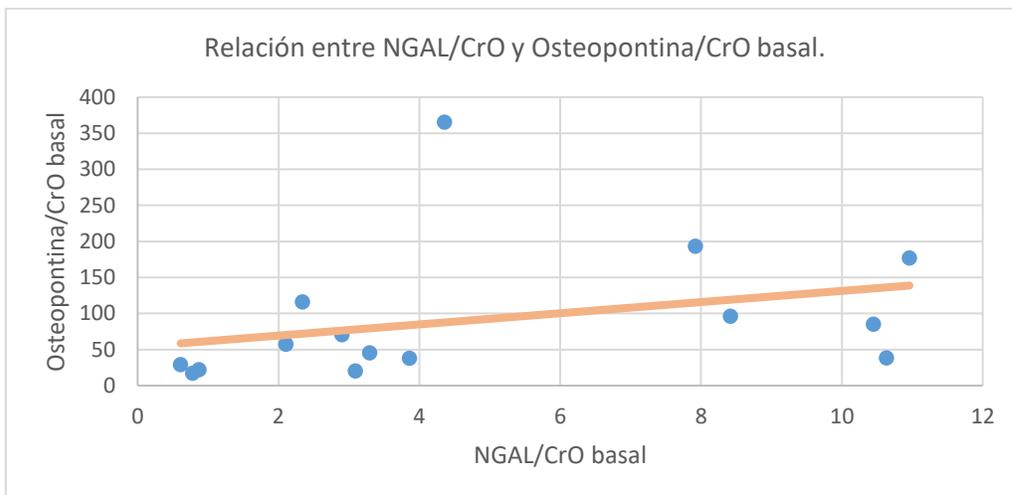
Al realizar correlaciones entre las distintas proteínas, podemos observar una correlación significativa de forma directa entre los niveles de MCP1/CrO y NGAL/CrO en el momento basal (figura 37).



**Figura 37.** Relación entre NGAL/CrO y MCP1/CrO en el momento basal.

Así como una relación inversamente proporcional entre MCP1 en suero y MCP1/CrO.

NGAL/CrO se relaciona de forma directamente proporcional y significativamente con osteopontina/CrO en el momento basal (figura 38).



**Figura 38.** Relación entre NGAL/CrO y Osteopontina/CrO antes de comenzar tratamiento.

También podemos observar una relación positiva entre NGAL/CrO y NAG/CrO. En cuanto a la proteinuria, observamos relación directamente proporcional entre NGAL/CrO con el índice Prot/Cr y entre osteopontina/CrO y el índice Prot/Cr.

Ninguna proteína se correlacionó de forma significativa con la osmolaridad urinaria, filtrado glomerular, diuresis, VRT, VRTAA ni creatinina sérica en el momento basal.

En cuanto a las relaciones que podemos observar entre las variaciones de los niveles de cada una de las proteínas, las asociaciones más sólidas las encontramos entre el MCP1/CrO y el NGAL/CrO. Los cambios de MCP1/CrO desde el momento basal al día +7 se correlacionaron con las modificaciones de NGAL/CrO ( $p < 0.0001$ ), y del mismo modo ocurre al día +14 ( $p < 0.05$ ) y +21 ( $p < 0.005$ ), aunque esta relación se pierde a largo plazo. A los 12 meses esta relación se intuye, pero pierde la significación estadística.

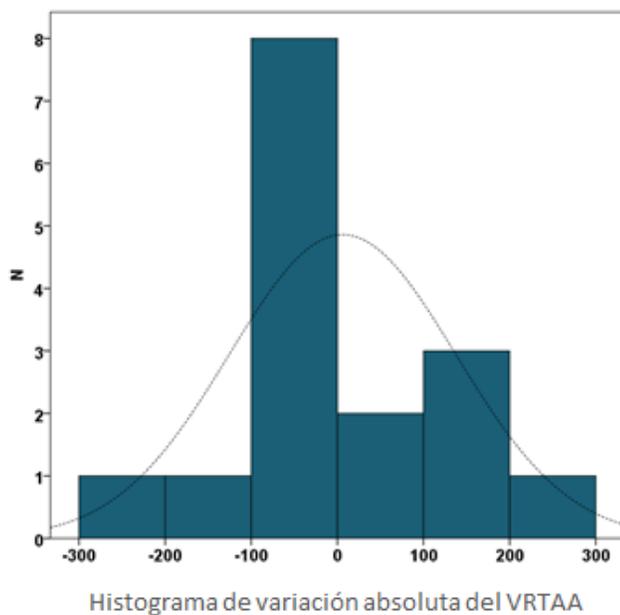
Los cambios en el filtrado glomerular se relacionan de forma significativa con los cambios de NGAL/CrO en el día +21 ( $p = 0.03$ ), y se intuyen a los 12<sup>º</sup> meses ( $p = 0.059$ ), pero no en las otras visitas.

#### **4.11 Evolución del tamaño renal.**

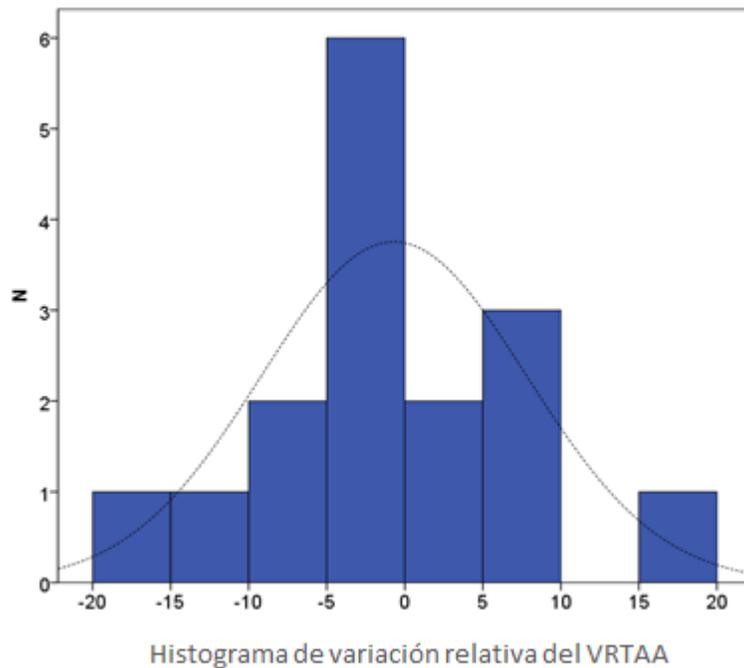
La media del **VRT** al año fue de  $2402,2 \pm 1223,69$  ml, con una mediana de 2121,15 ml. El **VRTAA** al año fue de  $1398,23 \pm 688,6$  ml/m con una mediana de 1250,95 ml. El VRTAA se incrementó de manera no significativa en  $5,95 \pm 131,35$  ml/m. Hay que destacar que la mediana se encontró en -24 ml/min. El cambio relativo medio del VRTAA fue de  $-0,6913 \pm 8,50\%$ . Un 62,5% de los casos tienen valores negativos del VRTAA (tabla 38, y figuras 39 y 40).

**Tabla 38.** Cambios en VRTAA. En verde, las reducciones de VRTAA, y en naranja, los incrementos.

Paciente	VRTAA basal (ml/m)	VRTAA anual (ml/m)	Cambio absoluto (ml/m)	Cambio relativo (%)
PK 1	911,1	933,1	22	2,41
PK 2	1438,4	1428,7	-9,7	-0,67
PK 3	1933,4	1786,5	-146,9	-7,59
PK 4	891	863,5	-27,5	-3,08
PK 6	782,1	760,4	-21,7	-2,77
PK 7	1914,1	1668,2	-245,9	-12,85
PK 8	2327,2	2288,7	-38,5	-1,65
PK 9	715,8	746,6	30,8	4,30
PK 11	2257,6	2423,1	165,5	7,33
PK 13	1159,3	1073,2	-86,1	-7,42
PK 15	630,4	531,5	-98,9	-15,68
PK 17	1398,8	1638,1	239,3	17,11
PK 18	770,6	744,2	-26,4	-3,43
PK 19	2376,9	2572,4	195,5	8,22
PK 20	788,6	755,6	-33,00	-4,18
PK 21	1981,3	2158	176,7	8,92



**Figura 39.** Histograma de variación absoluta del VRTAA.



**Figura 40.** Histograma de variación relativa del VRTAA.

Ningún paciente de la categoría 1C de Mayo aumentó su VRTAA. De los 6 aumentos de VRTAA que se objetivaron, 2 (33,3%) pertenecían a la categoría 1D, mientras que 4 (66,66%) pertenecían a la categoría 1E. De las 10 reducciones que hubo, 3 (30%) se encontraban en la categoría 1C, 6 (60%) en la categoría 1D y 1 (10%) en la categoría 1E. Por tanto, el 100% de los pacientes en la categoría 1C disminuyeron su VRTAA, el 75% de los pacientes 1D redujeron su VRTAA, y sólo un 20% de los pacientes 1E redujeron su tamaño.

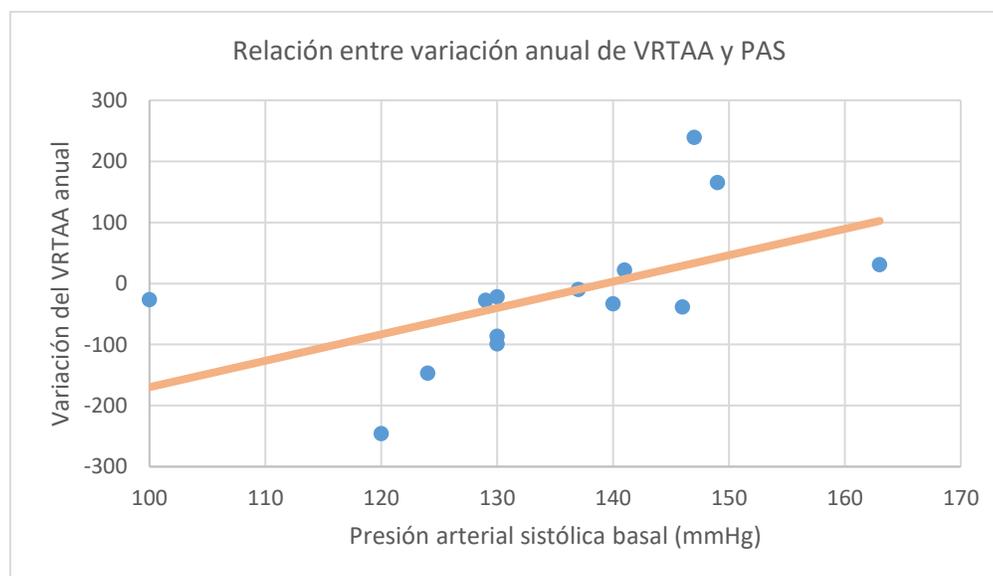
Los cambios en el VRT y VRTAA no tienen correlación con la edad ni peso basal, pero sí encontramos una correlación directamente proporcional entre la **presión arterial** y el **crecimiento renal**.

Los pacientes con PAS y PAD más elevadas presentan mayor crecimiento renal ( $p < 0.05$ ). Los pacientes que mostraban presiones arteriales sistólicas y diastólicas más bajas

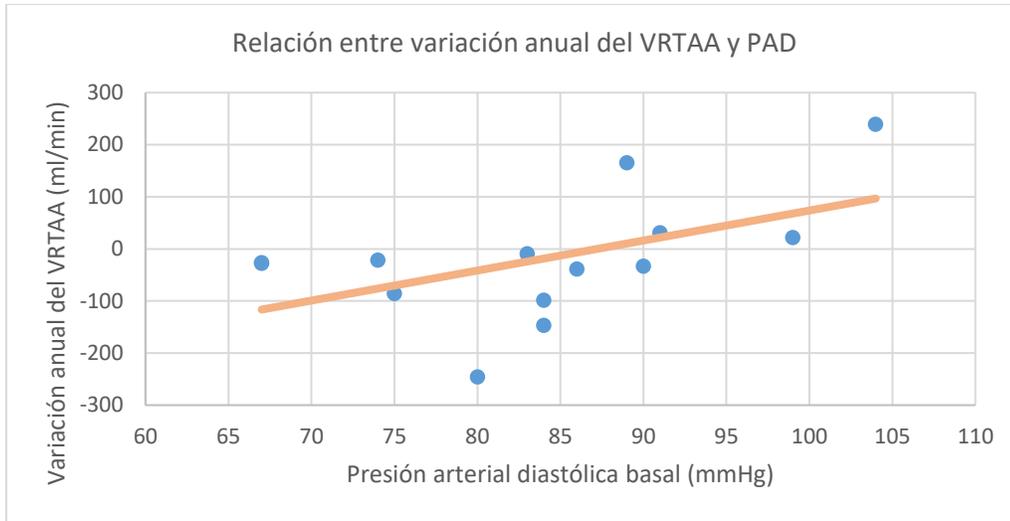
tendían a una variación negativa del VRTAA, es decir, a disminuir su volumen renal. (Tabla 39 y figuras 41 y 42).

**Tabla 39.** Correlaciones del cambio de VRTAA.

Correlaciones			Variación VRTAA	Variación relativa VRTAA	Edad basal	Peso basal	PAS basal	PAD basal
Rho de Spearman	Variación VRTAA	Coef. Correlación	1,00	0,956	-0,084	0,309	0,690	0,619
		Significación	-	<0,001	0,757	0,244	0,003	0,011
	Variación relativa VRTAA	Coef. Correlación	0,956	1,00	0,112	0,315	0,737	0,664
		Significación	<0,001	-	0,680	0,235	0,001	0,005
	Edad basal	Coef. Correlación	-0,084	0,112	1,00	-0,043	-0,049	-0,012
		Significación	0,757	0,680	-	0,875	0,858	0,965
	Peso basal	Coef. Correlación	0,309	0,315	-0,043	1,00	0,475	0,278
		Significación	0,244	0,235	0,875	-	0,063	0,297
	PAS Basal	Coef. Correlación	0,690	0,737	-0,049	0,475	1,00	0,774
		Significación	0,003	0,001	0,858	0,063	-	<0,001
	PAD basal	Coef. Correlación	0,619	0,664	-0,012	0,278	0,774	1,00
		Significación	0,011	0,005	0,965	0,297	<0,001	-

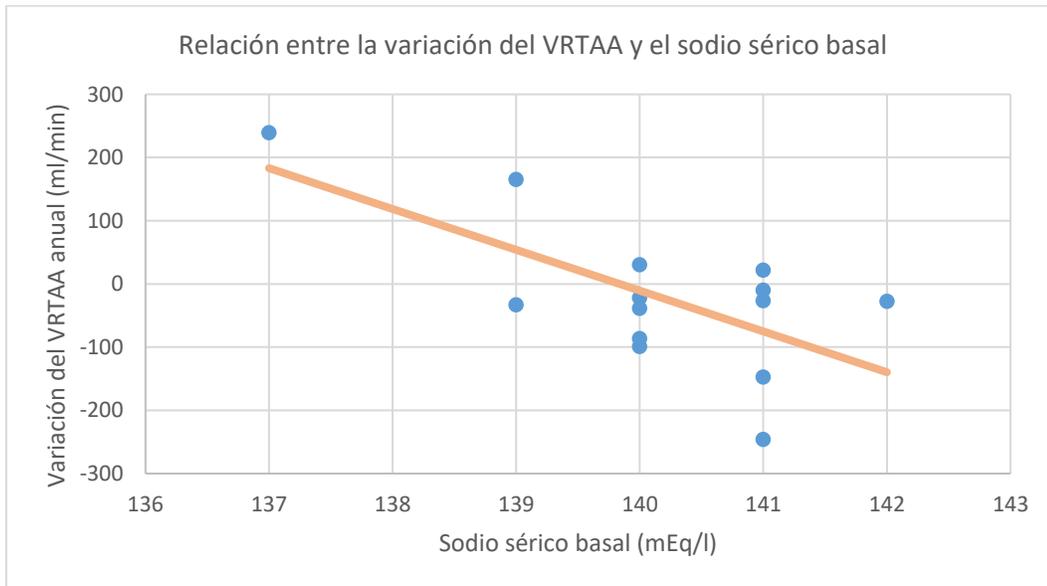


**Figura 41.** Relación entre la variación anual de VRTAA y la PAS basal.



**Figura 42.** Relación entre la variación anual de VRTAA y la PAD basal.

No se encontró relación estadísticamente significativa con los parámetros basales de creatinina sérica, ni su inversos, filtrado glomerular, ácido úrico, osmolaridad urinaria, diuresis basal, aclaramientos de agua libre ni osmolaes, ni osmolaridad plasmática. Sin embargo, si se encontró relación significativa con el sodio basal ( $p=0.024$ ). (Figura 43).



**Figura 43.** Relación entre la variación del VRTAA y el sodio sérico basal.

Analizando más profundamente la relación entre los cambios de osmolaridad a lo largo de la evolución el cambio de VRTAA, encontramos los siguientes resultados (tabla 40).

**Tabla 40.** Correlación entre VRTAA y osmolaridad plasmática.

		Osmolaridad plasmática basal	Osmolaridad plasmática +7	Osmolaridad plasmática +14	Osmolaridad plasmática +21	Osmolaridad plasmática 6º mes	Osmolaridad plasmática 12º mes.
<b>Variación VRTAA</b>	Coef. Correlación	-0.473	-0.320	-0.344	-0.684	-0,256	0,071
	Significación.	0.088	0.265	0.229	0,007	0,378	0,810
<b>Variación relativa VRTAA</b>	Coef. Correlación	-0.460	-0.245	-0.225	-0,591	-0,222	0,093
	Significación	0.098	0.399	0,440	0,026	0,445	0,752

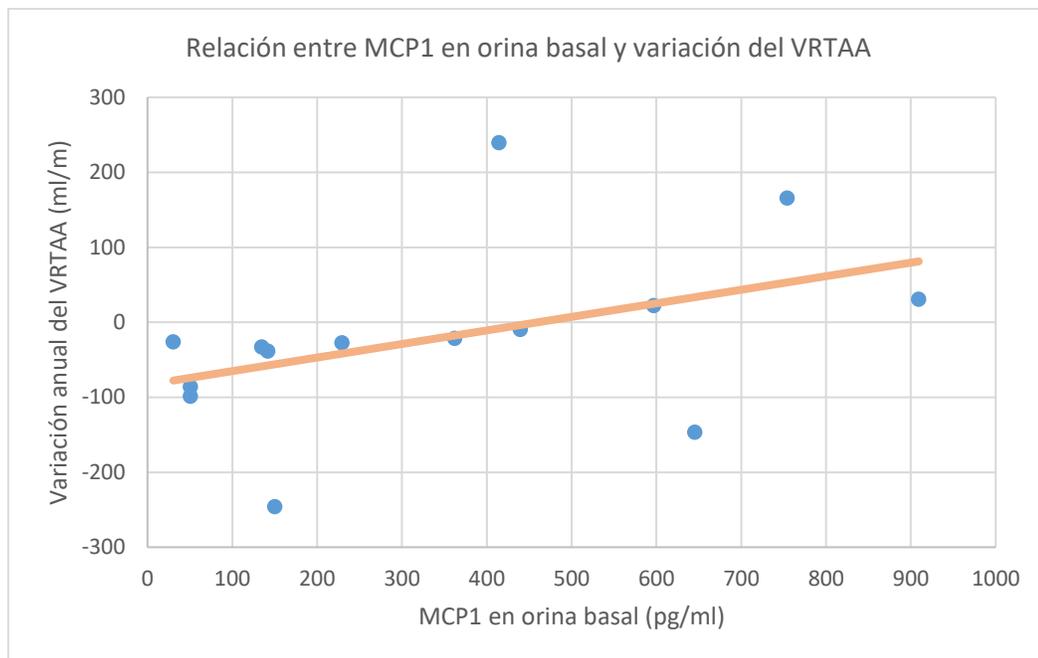
En la 3ª visita tras empezar tratamiento (día 21), se observa una correlación negativa entre la osmolaridad y el VRTAA. Es decir, pacientes que presentan osmolaridad sérica más elevada en el día 21 de tratamiento presentan descensos más marcados del VRTAA.

No encontramos correlación entre la variación absoluta ni relativa del VRTAA con la diuresis, ni con los cambios de osmolaridad, variaciones de peso, creatinina sérica, FG, o ácido úrico. Sí encontramos correlación entre la variación del VRTAA y del VRT con el incremento de sodio sérico a los 6 meses ( $p < 0.05$ ). En la visita anual se pierde esta significación.

#### 4.12 Relación entre cambios en el volumen renal y en los marcadores bioquímicos.

La variación del VRTAA no se correlacionó con Alb/Cr ni con la prot/Cr. Tampoco se correlacionó con MCP1 en suero.

Hay correlación estadísticamente significativa entre el **MCP1 en orina basal** y la **variación del VRTAA**, tanto absoluto como relativo ( $p < 0.05$ ). (Figura 44).

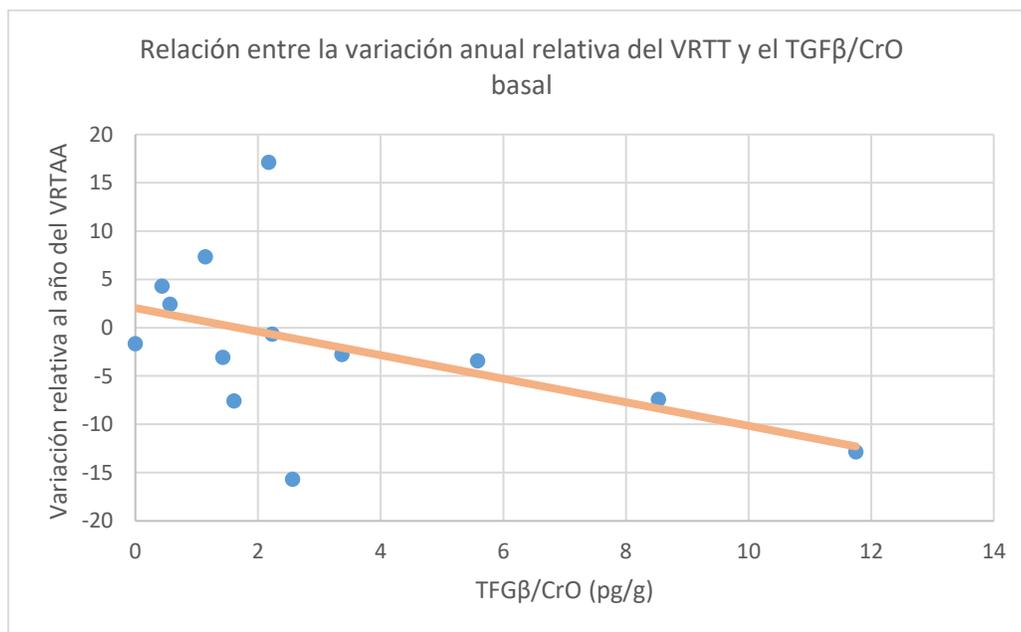


**Figura 44.** Relación entre MCP1 en orina basal y variación del VRTAA.

No encontramos relación entre la variación del VRTAA y el MCP1/CrO, NGAL en orina, NGAL/CrO, NAG, NAG/CrO, Osteopontina ni osteopontina/CrO.

Con respecto al TGF $\beta$ , no encontramos relación entre la variación del VRTAA y los niveles brutos del TGF $\beta$  en orina. Tampoco hay relación entre la variación absoluta del VRTAA y el TGF $\beta$ /CrO.

Sin embargo, sí encontramos significancia estadística entre la **variación relativa del VRTAA** y el **TGFβ/CrO basal**. A más TGFβ/CrO basal, mayor reducción relativa del VRTAA ( $p=0.029$ ). (Figura 45).



**Figura 45.** Relación entre la variación anual relativa del VRTT y el TGFβ/CrO basal.

En cuanto a la relación de las variaciones del VRTAA y las variaciones de los marcadores bioquímicos, no hay relación entre la variación del volumen renal y las variaciones de ninguno de los marcadores durante la evolución.

# 5. Discusión



### **5.1 Características de la población basal con PQRAD seguida en nuestras consultas.**

En este estudio se analizó exhaustivamente la población con PQRAD seguida en nuestras consultas generales. Una gran mayoría de estos pacientes se encontraban con FG superiores a 45 ml/min, siendo por tanto susceptibles de tratamiento en el caso de ser rápidos progresadores si cumplían los otros criterios de indicación del fármaco. Fruto de este cribaje, identificamos que un 25% de los pacientes eran candidatos a recibir Tolvaptan. Al comparar la distribución de nuestros pacientes con el estudio TEMPO 3:4<sup>83</sup>, en algunas de las características basales, nuestra población se asemejaba a las de la población incluida en dicho estudio. (Tabla 41, 42 y 43).

**Tabla 41.** Características basales de nuestro estudio y estudio TEMPO 3:4

<b>Características</b>	<b>Nuestro estudio</b>	<b>Estudio TEMPO 3:4*</b>
<b>Edad (años)</b>	39,31± 8,7	39 ± 7
<b>Peso (kg)</b>	73,69 ± 12,42	79 ± 18
<b>PAS (mmHg)</b>	135,63 ± 14,63	128,6 ± 13,5
<b>PAD (mmHg)</b>	85,19 ± 10,8	82,5 ± 9,9
<b>Creatinina sérica (mg/dl)</b>	1,2438 ± 0,3732	1,05 ± 0,30
<b>Inverso creatinina (ml/mg)</b>	86,71 ± 24,16	102,27 ± 27,21
<b>FG estimado (ml/min)</b>	70,35 ± 21,88	104,08 ± 32,76
<b>Sodio sérico (mEq/L)</b>	139,94 ± 1,28	140 ±2,1
<b>Urato (mg/dl)</b>	5,131 ± 0,909	5,7 ± 1,7
<b>Bilirrubina total (mg/dl)</b>	0,5156 ± 0,2	0,54 ±0,27
<b>ALT (U/L)</b>	16,5 ± 5,59	21,3 ±12,7
<b>Índice albúmina/creatinina (mg/g)</b>	65,93 ± 109,97	7,2 ± 14,3
<b>VRT (ml)</b>	2387,32 ± 1131,56	1705 ± 921
<b>VRTAA (ml/m)</b>	1392,28 ± 643,16	979 ± 515

\*Datos obtenidos de Torres et al<sup>83</sup>.

**Tabla 42.** Estadio de ERC de nuestra población y del estudio TEMPO 3:4.

Estadio ERC	Nuestro estudio	Estudio TEMPO 3:4*
ERC 1	25%	35 %
ERC 2	37.5%	48 %
ERC 3	37.5%	17 %

\*Datos obtenidos de Torres et al<sup>103</sup>.

**Tabla 43.** Distribución de pacientes según clasificación de Mayo de nuestra población y estudio TEMPO 3:4.

Estadio clasificación de Mayo	Nuestro estudio	Estudio TEMPO 3:4*
1B	0 %	7.6 %
1C	18.8 %	38.2 %
1D	50 %	35.4 %
1E	31.3 %	18.8%

\*Datos obtenidos de Irazabal et al<sup>104</sup>.

Como principales diferencias entre nuestros pacientes y la población del estudio TEMPO 3:4, la **creatinina sérica** de nuestra población era mayor, con el consecuente **FG estimado** menor, y el índice **albúmina/creatinina** de nuestra población también fue superior. En cuanto al **VRT** y al **VRTAA**, es claramente mayor en nuestra población. Vemos que nuestra muestra tiene más pacientes en estadio de ERC 3 que en el estudio TEMPO 3:4 y más pacientes en estadio 1E de la clasificación de Mayo, con menos en 1C. Todo ello, refleja que nuestros pacientes se encontraban en estadios más avanzados que los pacientes de los estudios publicados.

Los pacientes que iniciaron Tolvaptan también presentaban un estadio de ERC inicial más avanzado. Este dato puede venir explicado por un sesgo de seguimiento en nuestra población. En muchos de los pacientes que se encontraban en revisión había un gran número con antecedentes familiares, pero muchos otros miembros de las mismas familias pierden control por Nefrología hasta que presentan deterioro de función renal o HTA. La

ausencia de alternativas terapéuticas a lo largo de los años ha motivado que los pacientes acudan a consulta de Nefrología de forma tardía. Reclutar a estos pacientes, así como a los que presentan mutaciones de novo, permitirá instaurar medidas terapéuticas y preventivas en los estadios iniciales de la enfermedad, que enlentezcan su progresión. En muchos centros, se han creado consultas monográficas de PQRAD, lo que permite elaborar árboles familiares y controlar a todos los pacientes con esta patología. En este sentido, nuevas sesiones de actualización son necesarias con médicos de otras especialidades, como Atención Primaria, para concienciar sobre la importancia de captar y derivar precozmente a estos pacientes. Igualmente, estas sesiones podrían servir para familiarizarse con el fármaco, su manejo y efectos adversos. Por otra parte, la FDA americana aprobó la indicación de Tolvaptan para los pacientes poliquísticos en 2009, mientras que la Agencia Española del Medicamento no la introdujo hasta 2015. Estos años de retraso pudieron contribuir al inicio del tratamiento en estadios más avanzados de la enfermedad en nuestra población.

De los pacientes con criterios de rápida progresión que localizamos en nuestras consultas, nos resultó llamativo el alto número de pacientes con negativa a iniciar tratamiento, sobre todo entre los más jóvenes (superior al 80%). Estos pacientes, jóvenes, con función renal media normal, en su mayoría varones, son la diana terapéutica perfecta. El principal motivo de rechazo fue el miedo a que los efectos adversos del fármaco, especialmente la poliuria y la nicturia, influyesen en su calidad de vida y rutina diaria. A pesar de ser pacientes con antecedentes familiares en su mayoría, que habían vivido en sus

progenitores el proceso de la TRS, no se les consiguió concienciar de los beneficios del fármaco, y rechazaron el tratamiento.

De los pacientes incluidos, la mitad se encontraban con medicación antihipertensiva en el momento de iniciar el estudio. Las cifras de PA, especialmente sistólicas fueron superiores en nuestra población respecto al estudio TEMPO 3:4<sup>83</sup>, y aunque estas cifras se encontraban en los rangos considerados normales para la población general diagnosticada de HTA, se encuentran lejos de los objetivos propuestos en el estudio HALT-PKD, que estableció que un control estricto (con PA entre 95/60 y 110/75)<sup>9, 91</sup> se relacionaba con menor incremento del VRT anual, menor declive del FG estimado, menos proteinuria y menos crecimiento del ventrículo izquierdo<sup>9</sup>. De nuevo, una correcta identificación del paciente para derivación precoz a Nefrología, e intensificación del tratamiento antihipertensivo desde los estadios iniciales de la enfermedad, es fundamental para retrasar el inicio de TRS.

Al comparar las variables basales de nuestra población entre sexos, vemos una diferencia estadísticamente significativa tanto en la PAS como en la PAD. En los hombres, el desarrollo de HTA suele ser más precoz que en mujeres<sup>105</sup>, lo que ya se había notificado en el estudio CRISP<sup>23</sup>. En este estudio hubo diferencia significativa en la PAS entre hombres y mujeres, incluso a edades similares entre ambos grupos<sup>23</sup>. Otra causa que explica la diferencia en el control de HTA entre sexos, en nuestra población, es la diferencia estadísticamente significativa que hay entre los VRT, que es uno de los factores que más influyen en el desarrollo de HTA, por la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona, aumento de las resistencias vasculares y cambios en la homeostasis del

sodio<sup>10</sup>. En la bibliografía, se encuentra que los hombres pueden tener evolución más rápida que las mujeres<sup>43</sup>, y eso es achacable a las diferencias de VRT<sup>45</sup>. Al ajustar a la altura, perdemos la significación estadística de esta diferencia entre sexos, que es precisamente el objetivo de esta variable. Es lógico pensar que, si los varones progresan más rápido, tendrán volúmenes renales más grandes, aunque eso no siempre es fácil de demostrar en los distintos estudios<sup>23</sup> y puede verse limitado por el tamaño muestral.

Se observó una correlación directamente proporcional significativa entre la edad y el ácido úrico sérico basal. Podría estar mediado por una peor función renal basal a mayor edad y por disminución de la ingesta hídrica. El ácido úrico elevado a edades más jóvenes se ha relacionado con HTA precoz, y con desarrollo de ERC a edades más tempranas<sup>106</sup>. Incluso en pacientes con similares niveles de creatinina sérica, el ácido úrico podría ser un indicador de mala evolución<sup>106</sup>. El mecanismo de progresión se desencadena por disfunción del endotelio, a través de la inhibición de producción de óxido nítrico, y activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona<sup>106,107</sup>. Se genera estrés oxidativo e inflamación<sup>107</sup>. También se ha asociado a mayores VRT, y podría servir de marcador precoz de disminución del flujo sanguíneo renal<sup>107</sup>. En los pacientes con PQRAD, el flujo renal sanguíneo disminuye antes de la caída del FG estimado<sup>106</sup>. Esto lleva a una alteración de la homeostasis del ácido úrico, disminuyendo su fracción de filtración y aumentando su reabsorción tubular, junto al sodio<sup>106</sup>. La hiperuricemia es una complicación posible tras iniciar el fármaco y es importante tener en cuenta estos fenómenos antes de comenzar con el mismo.

En nuestro estudio no había pacientes en estadio 1B, a diferencia de en el TEMPO 3:4, donde los pacientes cumplían criterios de rápida progresión en otros términos distintos al

VRTAA. Al tener nuestra población VRTAA más elevados, tenemos más pacientes en estadios 1D y 1E. El VRT y VRTAA mantenían una relación directamente proporcional y estadísticamente significativa con la edad y la creatinina sérica e inversamente proporcional con el FG estimado. Esta relación encontrada en nuestra población es lógica para la enfermedad rápida progresadora. A mayor edad, mayor VRT y VRTAA<sup>19</sup>, dado que los quistes renales han ido evolucionando y creciendo a lo largo de la vida<sup>19</sup>. Son hallazgos coherentes con el estudio CRISP<sup>19,23</sup>.

Si comparamos los datos agrupando por clasificación de Mayo, es importante tener en cuenta la edad media de cada grupo. Los pacientes de clase 1E no tienen un VRTAA medio mayor que el resto, pero se explica porque la edad media de los mismos es hasta 10 años menor, dato estadísticamente significativo. De esto se deduce que, aunque cumplen criterios de Mayo para ser encuadrados como grupo 1E, no han tenido la suficiente evolución de la enfermedad como para tener unos riñones de mayor volumen que el grupo 1D, por ejemplo. Esta diferencia de edad se observa también en la literatura<sup>32</sup>, aunque en estudios con población más grande sí se objetivan VRTAA mayores en los estadios 1E<sup>32</sup>. En nuestra población, hay diferencias significativas entre grupos para la edad y la PAD, sin encontrar significación para el resto de variables.

## **5.2 Deterioro inicial de función renal con posterior estabilización.**

En la evolución de la función renal, la mediana del **FG estimado** por CKD-EPI (ml/min) muestra una tendencia descendente, siendo significativa entre el valor basal y cada una de sus revisiones. La caída de FG estimado por CKD EPI que se presenta en nuestra población

es algo mayor que la esperada para la evolución de la enfermedad. Esto se explica por el efecto depletivo del tratamiento<sup>83,95</sup>. En el estudio TEMPO 3:4<sup>83</sup> la creatinina sérica aumentó, cayendo el FG en las primeras visitas, y siendo clínicamente irrelevante<sup>83</sup>. En el TEMPO 3:4 se destaca que en pacientes con enfermedad más avanzada se podrá observar un empeoramiento de la función renal más marcado que en pacientes con estadios iniciales de la enfermedad en el contexto de la propia evolución de la misma<sup>83</sup>. Esto es notable para nuestra población al tener pacientes con estadio más avanzado de la enfermedad.

Esta caída inicial de la función renal se explica por los cambios hidrodinámicos y hemodinámicos que se producen en el paciente una vez comenzado el tratamiento, y es rápidamente reversible una vez suspendido, incluso aunque se retire años después<sup>40,83,95, 101</sup>. Está descrito en la literatura y en nuestro estudio se pueden observar cómo las variables clínicas y bioquímicas que sugieren depleción de volumen lo corroboran, como el peso medio, la osmolaridad plasmática y la natremia.

Todos estos datos, unidos, muestran como durante los primeros 7 días el paciente sufre una deshidratación: desciende su peso, aumenta la creatinina sérica, el sodio, ácido úrico y la osmolaridad plasmática, y desciende el filtrado glomerular y el inverso de la creatinina. En los pacientes con mayores variaciones de volumen de diuresis se produjo mayor deterioro significativo del filtrado glomerular. Tras los primeros 7 días, el paciente se adapta a la poliuria, y regula su ingesta hídrica, con lo que todos los parámetros tienden a estabilizarse o mejorar, aunque sin llegar a sus valores basales.

El triunfo terapéutico vendrá determinado por la adherencia al fármaco, y la principal causa de discontinuidad del tratamiento es la intolerancia a la poliuria<sup>108,109</sup>. El incremento de la diuresis de 24 horas se ha descrito en un 128%<sup>108</sup>, siendo más marcada durante el periodo diurno<sup>108</sup>. En algunos estudios, a nivel basal, se relacionó un **menor FG** estimado basal con **mayor diuresis basal**, así como una mayor excreción osmolar de 24 horas<sup>108</sup>. En un análisis post hoc del estudio TEMPO 3:4, y en estudio de Kramers et al<sup>108</sup>, se encontró que los pacientes con **mayor VRT y menos FG también tenían menos osmolaridad urinaria**<sup>110</sup>. Sin embargo, tras iniciar Tolvaptan, el **incremento de diuresis fue mayor en pacientes con FG estimados más elevados**, pues en ellos fue mayor la caída de la osmolaridad urinaria<sup>108, 111</sup>. Los pacientes de nuestro estudio que son más jóvenes, con filtrados glomerulares más altos son los que presentan mayor incremento porcentual de diuresis. Este prototipo de paciente es aquel en el que se da una mayor caída de la osmolaridad urinaria y por tanto un incremento mayor de la diuresis<sup>108</sup>.

Dado que uno de los datos fundamentales a la hora de evaluar la eficacia del Tolvaptan en los distintos estudios es constatar la disminución de la osmolaridad urinaria, unido a que se habla de que el fármaco debe ser administrado a la mayor dosis tolerada, en estudios especialmente diseñados para ello, se podría intentar establecer un punto de corte en la osmolaridad urinaria a partir del cual el beneficio del fármaco está optimizado y no fuese eficiente aumentar la dosis de Tolvaptan en términos costo-beneficios.

También se observó un incremento de diuresis mayor, significativo, en los pacientes con mayor osmolaridad urinaria basal, sobre todo al 6º mes y 12º mes. Probablemente estos pacientes son los que inicialmente cumplen menos con la sobrehidratación

recomendada para el manejo de esta patología. Al iniciar Tolvaptan y disminuir farmacológicamente la capacidad de concentrar la orina, la respuesta diurética es mayor.

### **5.3 Relación entre el control estricto de la PA y el VRTAA.**

La administración de Tolvaptan durante un año se relacionó en nuestra población con un menor crecimiento del VRTAA, para lo esperado como progresión de la enfermedad, en pacientes que presentaban PA mejor controlada.

La relación entre la progresión de la enfermedad y el control de presión arterial se ha demostrado previamente<sup>9,91</sup>, pero en nuestra población evidenciamos que en pacientes que presentaban presiones arteriales, tanto sistólicas como diastólicas, más elevadas, la variación del VRTAA fue con crecimientos mayores. Está descrito que a los pacientes con PQRAD se les debe controlar la presión arterial de manera más estricta, pero también hay que tener en cuenta que la elevación de la presión arterial es una consecuencia de la progresión, y es que esos pacientes que presentan la presión arterial más elevada, se les presupone mayores alteraciones de la arquitectura renal, con mayor producción de mediadores vasoactivos y compresión por proximidad de quistes, con fenómenos de isquemia renal y glomerular<sup>10,24,25,26</sup>. Pacientes con mejor control basal de la presión arterial mostraron mayores beneficios del fármaco<sup>9,91</sup>. Es por tanto importante identificar a los pacientes en los estadios iniciales de la enfermedad, y hacerles un adecuado seguimiento para detectar la HTA de inicio, y tratarla desde el primer momento con objetivos de control estricto de PA.

#### **5.4 Estabilización y descenso del VRTAA en nuestra población.**

Se estima que el VRT crece a una velocidad superior al 3% en los pacientes con rápida progresión<sup>83</sup>. En el estudio TEMPO 3:4, los pacientes que recibieron placebo presentaron un crecimiento anual del 5,5%, mientras que aquellos que recibieron Tolvaptan presentaron un crecimiento del 2,8%<sup>83</sup>. Según la evolución de la enfermedad, se tendría que observar una progresión en el crecimiento del VRTAA, y lo que se espera con el fármaco es el enlentecimiento de este crecimiento<sup>83</sup>. El observar una reducción del VRTAA, aunque sin alcanzar significación estadística, es un dato positivo para nuestra población, ya que con ello podríamos esperar unos menores síntomas asociados al VRT (menos dolor lumbar, menos sensación de plenitud abdominal) y se pueden deducir un enlentecimiento del declive del filtrado glomerular. Posiblemente, si ampliásemos el tamaño muestral, podría llegarse a la significación estadística. Un 62.5% presentaron valores negativos de la variación del VRTAA. En dos casos, las reducciones fueron muy llamativas (del -15.69% y -12.85%) aunque en los pacientes que presentaron crecimiento renal, se observó en 4 de ellos crecimientos superiores al 5%. Si bien estos 4 pacientes con crecimientos tan marcados estaban en estadio 1D ó 1E de la Clínica Mayo, no es posible establecer una conclusión lógica de por qué son ellos los que más crecimiento renal han presentado, ya que los 3 pacientes que decrecen más de un 5% también son pacientes en estos estadios. No es posible realizar hipótesis de que los pacientes con peor estadio según la clasificación de Mayo son los que evolucionen peor. Hacen falta más estudios, con más pacientes, y diseñados específicamente para ello, para poder establecer relaciones predictivas sobre qué pacientes van a presentar mayor beneficio sobre el fármaco. Dicho esto, el 100% de

nuestros pacientes en estadio 1C presentaron una reducción del VRTAA. En los distintos estudios realizados para la comercialización del fármaco, se ha incluido a la población en estadio 1C de Mayo para su uso, demostrando las bondades del fármaco con baja tasa de complicaciones. Sin embargo, por razones de costo-beneficio, en algunos centros no se está incluyendo a la población en estadio 1C como diana terapéutica. Estos criterios deben ser revisados en el futuro, ya que en nuestra opinión es una población sobre la que se ha demostrado la efectividad del fármaco.

En pacientes con **sodio sérico basal más alto, y mayor osmolaridad plasmática, encontramos menor crecimiento renal** de forma significativa. Estos pacientes probablemente tengan una tendencia a la menor ingesta hídrica y una osmolaridad urinaria más alta, aunque en nuestra población ello no se demuestra. Hasta el desarrollo del Tolvaptan, se ha intentado orientar el tratamiento de la PQRAD hacia la ingesta de líquidos abundante<sup>2,9</sup>. Por ello, es posible que en pacientes que inicialmente no seguían estas indicaciones, tras comenzar con Tolvaptan, disminuyan más notablemente su osmolaridad urinaria, y aumenten más significativamente su ingesta hídrica, traduciéndose en un mayor beneficio del fármaco, y repercutiendo en un menor crecimiento renal. Según estas deducciones, podríamos hipotetizar que, hasta el momento de comenzar el fármaco, han tenido mayor crecimiento renal. Sin embargo, debemos interpretar estos datos con cautela, ya que no hemos podido demostrar esta tendencia con otros parámetros bioquímicos como el volumen de diuresis basal, aclaramientos de agua libre, osmolar, osmolaridad urinaria ni plasmática. Si bien el FG basal sí se correlacionó de manera significativa con el VRTAA basal, no se correlacionó con la osmolaridad urinaria basal, ni tampoco con el sodio sérico basal.

La respuesta a Tolvaptan en función del sodio urinario se ha estudiado en población cirrótica con hiponatremia y sobrecarga de volumen<sup>112</sup>. Se trata de una población completamente diferente a la nuestra en los que a características basales se refiere, pero en ellos se vio que un mayor sodio sérico predecía una buena respuesta a Tolvaptan<sup>112</sup>. Analizando la dinámica del sodio plasmático a lo largo del estudio, encontramos una correlación positiva en el sexto mes. Pacientes que presentan mayor incremento de sodio en el 6º mes con respecto al basal, son los que mostraron mayores incrementos del volumen renal. Retomando lo mencionado anteriormente, pacientes que basalmente presentan sodios séricos más bajos, son aquellos que hasta el comienzo del Tolvaptan han estado realizando las recomendaciones de aumentar la ingesta hídrica para conseguir mayor dilución sérica. Al comenzar con Tolvaptan, es posible que su organismo traduzca la poliuria en mayor incremento de sodio, y por ello muestren mayores variaciones de sodio plasmático al 6º mes. Estos pacientes que inicialmente estaban realizando las recomendaciones, quizás hayan notado un beneficio sobre su VRTAA a lo largo de su vida, y por ello al comenzar con Tolvaptan no sean los pacientes que más se benefician del fármaco, traduciéndose en mayor crecimiento renal que aquellos que no estaban realizando ninguna recomendación.

### **5.5 Papel de los biomarcadores en orina.**

La **albuminuria** es un contrastado marcador de daño renal<sup>2</sup>. Las intervenciones destinadas a preservar la función renal en las patologías nefrológicas se han orientado al control y disminución de la albuminuria a través de distintos mecanismos. Si bien la PQRAD no es una enfermedad típicamente proteinúrica o albuminúrica, una mayor albuminuria podría asociarse a mayor deterioro renal. En un análisis *post hoc* del estudio TEMPO 3:4, se

vio que los pacientes de esa población con mayor ratio albúmina/creatinina presentaban menor FG estimado y mayor VRT<sup>82</sup>. Comparado con placebo, Tolvaptan indujo una reducción del ratio albúmina/creatinina<sup>82</sup>. Esta diferencia alcanzó significación estadística al mes 12 de tratamiento, y se mantuvo incluso al suspender el tratamiento<sup>82</sup>. El efecto beneficioso continuó incrementándose hasta el mes 36, donde alcanzó el pico máximo de beneficio<sup>82</sup>. El mecanismo por el cual se redujo el ratio albúmina/creatinina no está claro, y los autores no se aventuran en hipotetizar en este sentido, pero parece que fue un efecto independiente del control de presión arterial<sup>82</sup>. Posiblemente, la reducción de la hiperfiltración tenga que ver en estos resultados. Sin embargo, en las publicaciones iniciales del estudio TEMPO 3:4, no se habían observado cambios en la albuminuria inducidos por Tolvaptan<sup>83</sup>, de manera similar a lo acontecido en nuestro estudio. En nuestra población, la **proteinuria de 24 horas** sí cambió de manera significativa al iniciar el tratamiento con Tolvaptan, y esta elevación se mantuvo hasta el año. Algunos estudios han relacionado la proteinuria con peor respuesta al tratamiento con Tolvaptan<sup>113</sup>, pero a nuestro conocimiento, ningún estudio ha publicado la evolución de su población en términos de proteinuria de 24 horas. Habitualmente se basan más en el estudio del índice albúmina/creatinina por la facilidad de su obtención y manejo clínico. La ausencia de beneficio en nuestra población podría explicarse por el corto seguimiento, de únicamente 12 meses, momento en el que empezamos a vislumbrar un descenso. Con **el índice proteína/creatinina**, observamos un aumento significativo hacia los días +14 y +21, que se pierde después. El hecho de que la proteinuria de 24 horas y el índice proteína/creatinina no sigan una correlación absoluta, puede explicarse por la dificultad que acarrea una

adecuada recogida de orina de 24 horas con la poliuria observada. Si bien en la población general el método de elección para la cuantificación de la proteinuria es la recogida de orina de 24 horas, para nuestra población debería valorarse utilizar el índice proteína/creatinina en la primera orina de la mañana.

Ni en la bibliografía ni en nuestro estudio se encontró modificación en el **MCP-1 plasmático** que nos permita utilizarlo como marcador de seguimiento de la enfermedad.

En **orina**, la excreción de **MCP-1** se ha relacionado con el aumento de VRT<sup>69</sup>. En el estudio TEMPO 3.4 se observó su disminución en orina<sup>69</sup>. En nuestra población disminuyó significativamente desde el comienzo del tratamiento, hecho que se mantuvo significativo, a largo plazo, al ajustar el MCP-1 a la creatinina en orina mediante el marcador **MCP-1/CrO**. En nuestra población la media de MCP-1 basal fue similar a la que presenta la población poliquística descrita en la literatura y superior al de la población general<sup>69</sup>. Si bien en nuestra población los niveles brutos de MCP-1 disminuyeron desde la primera revisión con tratamiento, en la población del estudio TEMPO 3:4, creció durante las primeras 3 semanas<sup>69</sup>. Los autores achacan esa inicial subida de concentración en su población a cambios hemodinámicos e hidrodinámicos provocados por los reajustes fisiológicos que sufre el organismo tras bloquear los receptores acuaréticos<sup>69</sup>. En nuestra población esto fue distinto, principalmente por las diferencias en las características basales, y probablemente también influenciado por la diferencia de tamaño muestral. Posteriormente, en el estudio TEMPO 3:4, se observó un efecto similar al de nuestra población, reduciéndose a los 12 meses (de forma no significativa)<sup>69</sup>, para luego mantenerse con esa tendencia, y alcanzar significación estadística tanto a los 24 como a los 36 meses<sup>69</sup>. En estudios de Grantham et

al<sup>69</sup> se objetivó un descenso del MCP-1 en el grupo de tratamiento, mientras que en el grupo placebo el MCP-1 subió durante 3 años de seguimiento<sup>69</sup>. Serán necesarios más estudios en el futuro para demostrar si el MCP-1/CrO puede servir para monitorizar la enfermedad de manera adecuada.

Con los valores de **NGAL** absolutos en orina vimos un descenso de la concentración de éstos, desde el inicio de tratamiento con Tolvaptan, pero los niveles globales de NGAL/CrO no se modificaron de forma significativa a lo largo del estudio, ni en una dirección ni en otra, por lo cual es difícil sacar conclusiones sobre el efecto de Tolvaptan en la excreción urinaria de NGAL. No parece una herramienta adecuada para la monitorización del fármaco con los datos publicados en la bibliografía<sup>59</sup>, ni con lo encontrado en nuestra población. En algunos estudios se ha relacionado con el VRT, pero en otros los resultados no han sido concluyentes. El **NAG** en orina, y el **NAG/CrO**, no modificaron su dinámica a lo largo del estudio.

En nuestra población, tanto el **TGFβ** como el índice **TGFβ/CrO** presentaron una inicial elevación significativa, durante la fase de escalada de dosis, para luego volver a descender. Esto podría explicarse porque durante la escalada de dosis hay un descenso del FG estimado secundario a depleción de volumen, con fenómenos de isquemia y reperfusión. En cuanto a su descenso posterior, a largo plazo, el Tolvaptan ha demostrado disminuir la progresión de la enfermedad<sup>83</sup>, retrasando el declive del FG estimado y la evolución a ERC avanzada<sup>83</sup>. Por ello, tras el periodo de adaptación a la nueva situación de poliuria, el paciente encuentra una estabilidad en su estado volémico, evitando el daño por hipoperfusión y cesando la

elevación de estos marcadores. Tras ello, un menor crecimiento de los quistes permite que el nivel de TGF $\beta$  y TGF $\beta$ /CrO vuelva a estar prácticamente en su nivel basal.

En lo relativo a la **osteopontina** y a la **osteopontina/CrO**, ambos niveles caen de forma significativa tras comenzar el tratamiento y se mantienen estables en el tiempo. El problema que tenemos a la hora de interpretar estos resultados es que la fisiología de la cinética de la osteopontina no es del todo conocida<sup>88</sup>, y si bien se ha asociado tanto a fracaso renal agudo obstructivo<sup>88</sup>, como a ERC tubulointersticial<sup>88</sup>, y a PQRAD, aumentando su secreción conforme aumenta el tamaño de los quistes<sup>88</sup>, también se ha visto elevada en personas con función renal normal y sin patología renal alguna<sup>88</sup>. Se cree que se incrementa conforme aumenta la diferenciación incompleta de las células epiteliales de los quistes<sup>88</sup> (en este sentido, también se ha relacionado con patología tumoral<sup>87</sup>). Por ello, la explicación que podríamos dar a su caída al tratar al paciente con Tolvaptan, es que se enlentece esta replicación, disminuyendo el tamaño de los quistes y, sobre todo, evitando su rápido crecimiento.

En el momento basal, no encontramos correlación entre ningún marcador con el FG estimado basal ni tampoco con la creatinina sérica. Tampoco con la osmolaridad urinaria ni volumen de diuresis. El VRT y VRTAA tampoco se correlacionaron con ninguna proteína en el momento basal.

Los cambios en el filtrado glomerular se relacionaron de forma significativa con los cambios de NGAL/CrO en el día +21, y se intuyen a los 12<sup>º</sup> meses, pero no en las otras visitas. Quizás con un tamaño muestral más grande pudiera establecerse diferencias entre

los niveles de NGAL/CrO en cada visita, y establecer una relación entre las variaciones de NGAL/CrO y el FG, pudiendo elaborar un modelo predictor que nos permitiese monitorizar la influencia del Tolvaptan sobre el FG a través del NGAL/CrO. Para ello serían preciso estudios futuros diseñados con este propósito y con un tamaño muestral suficiente.

#### **5.6 Relación entre marcadores urinarios y VRTAA.**

Hasta ahora la bibliografía apoya la monitorización de la enfermedad con el VRTAA medido por RM<sup>32</sup>. Uno de los objetivos de este estudio es intentar relacionar algún marcador bioquímico urinario o sanguíneo con la evolución del VRTAA, de manera que no sea necesaria la realización de una RM, que aumenta los gastos y tiempos de espera, para la monitorización del fármaco y de la enfermedad.

El parámetro más prometedor en nuestros resultados es el **MCP1**. En el momento basal, los niveles brutos de MCP1 en orina se relacionaron de manera significativa y positiva con la variación absoluta y relativa del VRTAA. Sin embargo, al ajustar el MCP1 en orina por la creatinina en orina, se pierde esta relación. Y posteriormente, no encontramos relación entre el cambio del VRTAA y los cambios del MCP1/CrO ni del MCP1 en orina bruto. MCP-1 es una molécula inflamatoria, que se ha demostrado presente en la pared de los quistes renales<sup>65</sup>. Por ello, en nuestra población encontramos que a mayor MCP-1 basal, se produce más crecimiento renal. Como se ha mencionado, en el estudio TEMPO 3:4 los valores inicialmente se incrementaron para luego disminuir a largo plazo<sup>69</sup>. Estos datos son concluyentes con nuestros resultados y apoyarían la hipótesis de que se pudieran relacionar con el VRTAA.

Otro marcador que invita al estudio es el **TGFβ en orina**. El TGF-β1 es un marcador de inflamación y fibrosis<sup>77</sup>, y en los pacientes con PQRAD se encuentra más elevado que en la población general incluso en estadios incipientes de la enfermedad<sup>77,78</sup>. Se ha hipotetizado sobre que el crecimiento de los quistes esté relacionado con mayor producción de este marcador<sup>77,78</sup>. El hecho de que pacientes que inicialmente presenten el TGF-β1/CrO más elevado presenten una mayor reducción porcentual de VRTAA puede relacionarse con que estos pacientes tengan quistes más grandes y presenten un mayor beneficio del fármaco. Harían falta más estudios especialmente diseñados para confirmar este propósito.

Al continuar con el estudio del TGFβ/CrO, a lo largo de la evolución, no encontramos más relaciones significativas en visitas posteriores.

### **5.7 Reacciones adversas y tolerancia.**

Nuestra población presentó más reacciones idiosincráticas hepatotóxicas que en la bibliografía, siendo la incidencia de elevación de transaminasas de un 15% en nuestra población, en contraposición al estudio TEMPO 3:4 donde se presentó una elevación de ALT en el 4.4% de los pacientes y de AST en el 3.1% de los pacientes<sup>99</sup>. Sin embargo, y como consecuencia del protocolo de visitas recomendado en ficha técnica y que se elaboró tras las conclusiones del estudio REPRIS<sup>96</sup>, estas elevaciones fueron detectadas a tiempo, pudiendo suspender el fármaco y evitar de esta manera elevaciones en la bilirrubina sérica<sup>96,99</sup>. Es necesaria una consulta de revisión al mes, durante 18 meses<sup>40,96,99</sup>. La mayoría de los pacientes presentaron estas reacciones en ese periodo de tiempo<sup>99</sup>. El objetivo es identificar el aumento de transaminasas antes de que el daño hepático sea demasiado

importante y se eleve la bilirrubina sérica<sup>99</sup>. Gracias a esta monitorización, no hubo ningún caso de toxicidad irreversible o fallo hepático grave. En nuestra población no se produjo ninguna elevación de bilirrubina sérica, frente a los resultados del estudio TEMPO 3.4, donde se elevó en un 0.9%<sup>99,100</sup>. En todos los pacientes que se objetivaron anormalidades en la función hepática, se revirtieron las mismas con el cese del fármaco<sup>99</sup>. En la mayoría de los pacientes, los niveles de ALT retornaron a menos de 3 veces el LSN en 40 días (de 1 a 4 meses)<sup>99</sup>. Dada que la reacción hepática es idiosincrática, no podemos aportar una hipótesis que explique esta diferencia en la presentación de la complicación. También hay que destacar que, dado nuestro limitado tamaño muestral, una agrupación de casos puede sobreestimar la presentación de un evento. En el momento del inicio del tratamiento, ninguno de nuestros pacientes presentaba fármacos hepatotóxicos, ni características que predijesen empeoramiento de marcadores hepáticos. Todos presentaban transaminasas y bilirrubina sérica en rango de normalidad. Hay que mantener una actitud activa en la monitorización de los marcadores de daño hepático, ya que, al ser una reacción idiosincrática, puede ocurrir a largo plazo, como es el caso de nuestra población donde apareció al 4º, 6º y 8º mes.

Una paciente presentó una reacción alergia al fármaco o a alguno de sus excipientes, que obligó a su interrupción. No hay reportados datos sobre reacciones anafilácticas al fármaco en la literatura.

En el estudio REPRISE, los abandonos por reacciones adversas fueron del 6.8% en el simple ciego y 9.5% en el doble ciego<sup>96,99</sup>, en contraposición al 20% que presentamos en nuestro estudio. Al tener un menor tamaño muestral, este número se encuentra magnificado.

De los pacientes que completaron un año de tratamiento, un 83.3% refirieron sed, en contraposición al 55% que lo presentaron en el estudio TEMPO 3:4<sup>83</sup>. La diferencia puede deberse a que en nuestro estudio no hubo ningún paciente tratado con placebo, por lo que todos los pacientes tenían la certeza de que iban a presentar poliuria, y se les había explicado detalladamente que tenían que aumentar la ingesta hídrica. Por ello, podían presentar cierta predisposición a mostrar sed. Por este mismo motivo, el 100% de los pacientes aquejó de poliuria, en contraposición al 38% que describe la literatura<sup>83,109</sup>. Es posible también que nuestros pacientes partieran de diuresis basales más elevadas que en el resto de estudios, al ser pacientes con enfermedad más avanzada en el momento basal, donde pueden encontrarse defectos en la concentración de la orina.

Un 16% presentó cefalea al año, en contraposición del 25% explicado en la bibliografía<sup>83,109</sup>. En nuestra población, cualquier dato positivo se ve incrementado por el poco tamaño muestral. Ese 16% representa a dos pacientes, que en realidad achacaban su dolor de cabeza a otras situaciones ajenas al tratamiento.

En un subanálisis del estudio TEMPO 3:4, que se centraba en analizar la tolerabilidad a los efectos adversos acuaréticos, un 78% los notificaron<sup>109</sup>. De los pacientes que refirieron efectos adversos, un 24% discontinuó el fármaco, aunque sólo un 10% fue por efectos

acuaréticos<sup>109</sup>, siendo estos pacientes más jóvenes, con función renal y osmolaridad urinaria matutina significativamente mayor<sup>109</sup>. En estos pacientes, la caída de la osmolaridad es mayor y suelen notar mayores incrementos en el volumen de diuresis. Más frecuentemente, eran varones<sup>109</sup>. El principal efecto adverso que llevó a la discontinuación del fármaco fue la poliuria<sup>109</sup>. En el estudio TEMPO 4:4 un 9% de abandonos fue por efectos adversos acuaréticos<sup>109</sup>. En nuestra población 2 pacientes abandonaron prematuramente por poliuria y 3 por elevación de transaminasas, por lo que el efecto adverso más frecuente no fue el acuarético.

En el estudio TEMPO 3:4, la estabilización de la tolerancia al Tolvaptan se produjo en el 4º mes de tratamiento<sup>109</sup>. El objetivo del tratamiento debe ser buscar la máxima dosis tolerada<sup>109</sup>. Perseguir la dosis máxima en cortos periodos de tiempo desde el comienzo del fármaco puede aumentar los abandonos por poliuria<sup>109</sup>.

En pacientes jóvenes, con menos progresión de la enfermedad, mejor función renal basal y mayor capacidad de concentrar la orina, una estrategia aceptable para minimizar el abandono por efectos adversos acuaréticos, puede ser un incremento de la dosis del fármaco más lento<sup>109</sup>, y no perseguir dosis máximas, balanceando beneficios de Tolvaptan a dosis bajas frente a riesgos de abandono de tratamiento<sup>109</sup>.

En nuestra población, los que discontinuaron por efectos adversos acuaréticos lo hicieron durante la escalada de dosis, y posteriormente 15 pacientes (un 93.75%) se encontraban con dosis máximas, por lo que podemos deducir que los pacientes que toleran los primeros incrementos de diuresis aceptan mejor el fármaco a medio y largo plazo.

Como limitación del estudio, se trata de una muestra poblacional pequeña, sobre el global de pacientes que pueden recibir el fármaco. Encontramos una negativa inicial a comenzar el fármaco en muchos pacientes sobre lo que previamente esperábamos, principalmente por la negativa a asumir los efectos adversos acuaréticos, y ello no nos permitió alcanzar un tamaño muestral más grande. Esto maximiza la proporcionalidad de cada evento, pudiendo dar lugar a resultados llamativos como la alta incidencia de hepatotoxicidad.

# 6. Conclusiones



1. Tolvaptan es un medicamento, en general, bien tolerado, lo que nos permitió alcanzar dosis máximas en la mayoría de nuestros pacientes. Estrategias para mejorar la tolerancia y adherencia al mismo serían, por un lado, establecer escaladas de dosis más prolongadas en el tiempo, y por otro, individualización de las dosis, instaurando niveles objetivo de osmolaridad urinaria a partir del cual subir la dosis de Tolvaptan no aporte beneficios, pero sí potencia sus efectos secundarios.
2. Tolvaptan es un medicamento seguro, cuyo efecto secundario más grave fue la hepatotoxicidad, superior en nuestro estudio a la descrita, pero reversible en todos los casos tras la suspensión del fármaco. El tratamiento con Tolvaptan exige una monitorización estrecha de la función hepática más allá del periodo inicial de tratamiento.
3. El Tolvaptan no sólo consiguió reducir el rango de crecimiento renal, sino que redujo el tamaño renal especialmente en los pacientes en estadios iniciales de la enfermedad. Es preciso, por tanto, llevar a cabo un cribaje exhaustivo de los pacientes y familiares afectos de PQRAD para iniciar el tratamiento de forma precoz, en la población subsidiaria al mismo.
4. Los pacientes con cifras más elevadas de PAS y PAD presentaron mayor crecimiento renal. Es un objetivo prioritario identificar a los pacientes con PQRAD asintomáticos, desde los estadios iniciales, donde el control estricto de la PA sí aporta ventajas futuras.

5. En nuestro estudio, se produjo una caída inicial del FG que se estabilizó a partir del mes de tratamiento, especialmente en aquellos con estadios más avanzados de la enfermedad. Los efectos beneficiosos del fármaco son objetivables a largo plazo; el seguimiento a un año no nos permitió observar el reflejo analítico de los mismos
6. En los pacientes tratados con Tolvaptan se observó un descenso de la excreción urinaria de MCP-1, MCP-1/CrO, y osteopontina. Así mismo, se constató un incremento inicial en los valores de TGF- $\beta$  y TGF- $\beta$ /CrO con reducción posterior. Tanto MCP-1, como TGF- $\beta$  pueden ser marcadores prometedores para monitorizar tanto la progresión de la enfermedad como la respuesta al tratamiento, si bien son necesarios estudios con mayor tamaño muestral para confirmar nuestros resultados.

# **7. Bibliografía**



1. Ars E, Bernis C, Fraga G, Martínez, V et al. Spanish guidelines for the management of autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2014 sept; 29 Suppl 4:iv95-105. doi: 10.1093/ndt/gfu186.
2. Cornec- Le Gall E, Alam A, Perrone RD. Autosomal Dominant polycystic kidney disease. *Lancet*. 2019 Mar 2;393(10174):919-935
3. Chapman MD, Rahbari-Oskoui MD, Bennett MD. Renal manifestations of autosomal dominant polycystic kidney disease. In Uptodate, Ed. Uptodate. Waltham, MA: Uptodate Inc. <http://www.uptodate.com> (Accesed on September 05,2019).
4. Soroka S, Alam A, Bevilacqua M, Girard LP, et al. Updated Canadian Expert Consensus on Assessing Risk of Disease Progression and Pharmacological Management of Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *Can J Kidney Health Dis*. 2018 Oct 12;5:2054358118801589. doi: 10.1177/2054358118801589. eCollection 2018
5. Fraile Gómez P. Análisis Clínico y Genético (PKD2) de la Poliquistosis Renal Autosómica Dominante [Tesis doctoral]. Salamanca: Universidad de Salamanca. 2008.
6. Grantham JJ, Torres VE, Chapman AB, Guay-Woodford LM, et al. Volume Progression in Polycystic Kidney Disease. *N Engl J Med*. 2006 May 18;354(20):2122-30.
7. Recomendaciones de la Sociedad Castellano-Astur-Leonesa de Nefrología (SCALN) para el tratamiento de la Poliquistosis Renal Autosómica Dominante (PQRAD).
8. Irazabal Mira M, Torres Esbarranch VE. Enfermedad poliquística: clasificación, etiopatogenia, diagnóstico y actitudes terapéuticas. En: Hernando. *Nefrología Clínica*. 4ª edición. Madrid: Editorial Médica Panamericana;2014. 671-681.
9. Soroka S, Alam A, Bevilacqua M, Girard LP. Assessing Risk of Disease Progression and Pharmacological Management of Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *Can J Kidney Health Dis*. 2017 Mar 1;4:2054358117695784. doi: 10.1177/2054358117695784. eCollection 2017.
10. Torres VE, Harris PC, Pirson Y. Autosomal dominant polycystic kidney disease. *Lancet*. 2007. 14;369(9569):1287-1301. doi: 10.1016/S0140-6736(07)60601-1.
11. Torres VE MD, Bennett WM MD. Diagnosis of and screening for autosomal dominant polycystic kidney disease. In Uptodate, Ed. Uptodate. Waltham, MA: Uptodate Inc. <http://www.uptodate.com> (Accesed on August 30,2018).
12. Torres VE, Bennett WM. Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease (ADPKD) in adults: Epidemiology, Clinical Presentation, and Diagnosis. In Uptodate, Ed. Uptodate. Waltham, MA: Uptodate Inc. <http://www.uptodate.com> (Accesed on November 14, 2019).
13. Cornec- Le Gall E, Torres VE, Harris PC. Genetic complexity of Autosomal Dominant Polycystic Kidney and Liver

- Disease. *J Am Soc Nephrol*. 2018 Jan;29(1):13-23. doi: 10.1681/ASN.2017050483. Epub 2017 Oct 16
14. Torra Balcels R, Ars Criach E. Diagnóstico molecular de la Poliquistosis Renal Autosómica Dominante. *Nefrologia*. 2011;31(1):35-43. doi: 10.3265/Nefrologia.pre2010.Nov.10727. Review.
  15. Huan Y, Van Adelsberg J. Polycystin-1, the PKD1 gene product, is in a complex containing E-cadherin and the catenins. *J Clin Invest* 2009, 119, 1459-68
  16. Torres VE, Boletta A, Chapman A, Gattone V, et al. Prospects for mTOR inhibitor use in patients with polycystic kidney disease and hamartomatous diseases. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010 Jul;5(7):1312-29. doi: 10.2215/CJN.01360210. Epub 2010 May 24.
  17. Wang X, Wu Y, Ward CJ, Harris PC, Torres VE (2008): Vasopressin directly regulates cyst growth in polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2008 19, 102-8.
  18. Boertien WE, Meijer E, Li J, Bost JE, et al. Relationship of copeptin, a surrogate marker for arginine vasopressin with change in total kidney volume and GFR decline in autosomal dominant polycystic kidney disease: a results from de CRISP cohort. *Am J Kidney Dis*. 2013 61(3):420-9 doi: 10.1053/j.ajkd.2012.08.038. Epub 2012 Oct 22
  19. Grantham JJ, Cook LT, Torres VE, Bost JE, et al. Determinants of renal volume in autosomal-dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int*. 2008 Jan;73(1):108-16.
  20. Ma R, Li WP, Rundle D, Kong J, et al. PKD2 functions as an epidermal growth factor-activated plasma membrane channel. *Mol Cell Biol* 2005 25, 8285-98
  21. Blanco G, Wallace DP. Novel role of ouabain as a cystogenic factor in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2013; 305(6):F797-812. doi: 10.1152/ajprenal.00248. 2013 PMID: 23761677
  22. Briggs JP. The hunt for the perfect biomarker for acute kidney injury: back to gamma-trace? *Kidney Int*. 2008; 74(8):987-989. doi: 10.1038/ki.2008.426 PMID: 18827797
  23. Chapman AB, Guay-Woodford LM, Grantham JJ, Torres VE, et al. Renal structure in early autosomal-dominant polycystic kidney disease (ADPKD): The Consortium for Radiologic Imaging Studies of Polycystic Kidney Disease (CRISP) cohort. *Kidney Int*. 2003 Sep;64(3):1035-45.
  24. Chapman AB, Rahbari-Oskoui FF, Bennett W. Hypertension in autosomal dominant polycystic kidney disease. In Uptodate, Ed. Uptodate. Waltham, MA: Uptodate Inc. <http://www.uptodate.com> (Accessed on September 05,2019).
  25. Bell PE, Hossack KF, Gabow PA, Durr JA, et al. Hypertension in autosomal

- dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int* 34: 683–690, 1988. doi:10.1038/ki.1988.233.
26. Chapman AB, Johnson A, Gabow PA, Schrier RW. The reninangiotensin-aldosterone system and autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 323: 1091–1096, 1990. doi:10.1056/NEJM199010183231602.
  27. Torres VE, Donovan KA, Scicli G, Holley KE, et al. Synthesis of renin by tubulocystic epithelium in autosomal-dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int* 42: 364–373, 1992. doi:10.1038/ki.1992.297.
  28. Chapman AB, Johnson AM, Gabow PA, Schrier RW. Overt proteinuria and microalbuminuria in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 1994; 5:1349.
  29. Bennett WM, Torres VE. Extrarenal manifestations of autosomal dominant polycystic kidney disease. In Uptodate, Ed. Uptodate. Waltham, MA: Uptodate Inc. <http://www.uptodate.com> (Accessed on September 05,2019).
  30. Driscoll JA, Bhalla S, Liapis H, et al. Autosomal dominant polycystic kidney disease is associated with an increased prevalence of radiographic bronchiectasis. *Chest* 2008; 133:1181.
  31. Grantham JJ, Chapman AB, Torres VE. Volume progression in autosomal dominant polycystic kidney disease: the major factor determining clinical outcomes. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006 Jan;1 (1): 148-57.
  32. Irazabal MV, Rangel L J, Bergstralh EJ et al. Imaging classification of autosomal dominant polycystic kidney disease: a simple model for selecting patients for clinical trials. *J Am Soc Nephrol* 2015; 26: 160-172.
  33. Bae KT, Commean PK, Lee J. Volumetric Measurement of Renal Cysts and Parenchyma Using MRI: Phantoms and patients with Polycystic Kidney Disease. *J Comput Assist Tomogr.* 2000 Jul-Aug;24(4):614-9.
  34. Ravine D, Gibson RN, Walker RG, et al. Evaluation of ultrasonographic diagnostic criteria for autosomal dominant polycystic kidney disease 1. *Lancet* 1994; 343:824.
  35. Pei Y, Obaji J, Dupuis A, et al. Unified criteria for ultrasonographic diagnosis of ADPKD. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20:205.
  36. Torres VE, Bennett WM. Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease (ADPKD) in adults: Epidemiology, Clinical Presentation, and Diagnosis. In Uptodate, Ed. Uptodate. Waltham, MA: Uptodate Inc. <http://www.uptodate.com> (Accessed on December 27, 2019).
  37. Kruskal JB, Richie JP. Simple And Complex Renal Cysts in Adults. In Uptodate, Ed. Uptodate. Waltham, MA: Uptodate Inc. <http://www.uptodate.com> (Accessed on November 14, 2019).
  38. Goldfarb DS. Medullary Sponge Kidney. In Uptodate, Ed. Uptodate. Waltham, MA: Uptodate Inc. <http://www.uptodate.com> (Accessed on November 14, 2019).

39. Grantham JJ, Winklhofer F. Enfermedades quísticas del riñón. En: B.M. Brenner, F.C. Rector. El Riñón: tratado de nefrología. 7ª edición. Madrid: Elsevier;2005. pp. 1744-75.
40. Gansevoort R, Arici M, Benzing T, Birn H et al. Recommendations for the use of tolvaptan in autosomal dominant polycystic kidney disease: a position statement on behalf of the ERA-EDTA Working Groups on Inherited Kidney Disorders and European Renal Best Practice. *Nephrol Dial Transplant* 2016 Mar;31(3):337-48.
41. O'Neill WC, Robbin ML, Bae KT, Grantham JJ, et al. Sonographic assessment of the severity and progression of autosomal dominant polycystic kidney disease: The Consortium of Renal Imaging Studies in Polycystic Kidney Disease (CRISP). *Am J Kidney Dis*. 2005 Dec;46(6):1058-64
42. Bhutani H, Smith V, Rahbari-Oskoui F, et al. A comparison of ultrasound and magnetic resonance imaging shows that kidney length predicts chronic kidney disease in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int*. 2015;88(1):146-151.
43. Chapman AB, Bost JE, Torres VE et al. Kidney volume and functional outcomes in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012; 7: 479-486.
44. Cornec-Le Gall E, Audrézet MP, Rousseau A, Hourmant M et al. The PROPKD Score: A new algorithm to predict renal survival in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2016 Mar; 27: 942-951.
45. Schrier RW, Brosnahan G, Cadnapaphornchai MA, Chonchol M, et al. Predictors of autosomal dominant polycystic kidney disease progression. *J Am Soc Nephrol*. 2014 Nov;25(11):2399-418. doi: 10.1681/ASN.2013111184. Epub 2014 Jun 12
46. Gansevoort RT, Van Gastel M, Chapman AB, Blais JD, et al. Plasma copeptin levels predict disease progression and tolvaptan efficacy in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int*. 2019 July; 96(1): 159-169.
47. Mori K, Nakao K. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as the real-time indicator of active kidney damage. *Kidney Int*. 2007;71(10):967-70. Epub 2007 Mar 7. Review.
48. Mishra J, Mori K, Ma Q, Kelly C, Barasch J, Devarajan P. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin: a novel early urinary biomarker for cisplatin nephrotoxicity. *Am J Nephrol* 2004;24: 307e15.
49. Alharazy SM, Kong N, Saidin R, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as an early marker of contrast induced nephropathy after coronary angiography. *Angiology* 2014;65:216e23.
50. McCullough PA, Williams FJ, Stivers DN, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin: a novel marker of contrast nephropathy risk. *Am J Nephrol* 2012;35:509e14.

51. Schilcher G, Ribitsch W, Otto R, et al. Early detection and intervention using neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) may improve renal outcome of acute contrast media induced nephropathy: a randomized controlled trial in patients undergoing intra-arterial angiography (ANTI-CIN Study). *BMC Nephrol* 2011;12:39.
52. Ampatzidou F, Koutsogiannidis CP, Ananiadou O, Liosi M, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as emerging biomarker of acute renal failure in renal transplant patient after coronary artery bypass surgery. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 2012;53:805e8.
53. Kjeldsen L, Johnsen AH, Sengelov H, Borregaard N. Isolation and primary structure of NGAL, a novel protein associated with human neutrophil gelatinase. *J Biol Chem.* 1993;268(14):10425–32.
54. Kawano, H., Muto, S., Ohmoto, Y. et al. Exploring urinary biomarkers in autosomal dominant polycystic kidney disease *Clin Exp Nephrol.* 2015. 19: 968. <https://doi.org/10.1007/s10157-014-1078-7>
55. Meijer E, Boertien WE, Nauta FL, Bakker SJ, et al. Association of urinary biomarkers with disease severity in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease: a cross-sectional analysis. *Am J Kidney Dis.* 2010, 56(5):883–895.
56. Bolignano D, Coppolino G, Campo S, Aloisi C, Nicocia G, Frisina N, Buemi M. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin in patients with autosomal-dominant polycystic kidney disease. *American Journal of Nephrology.* 2007; 27:373–378.
57. Vareesangthip K, Limwongse C, Reesukumal K. Role of Urinary Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin for Predicting the Severity of Renal Functions in patients With Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *Transplant Proc.* 2017; 49(5): 950-954. Doi 10.1016/j.transproceed.2017.03.061.
58. Messchendorp AL, Meijer E, Boertien WE, et al. Urinary Biomarkers to Identify Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease Patients With a High Likelihood of Disease Progression. *Kidney Int Rep.* 2018; 3(2): 291–301
59. Parikh CR, Dahl NK, Chapman AB, et al. Evaluation of urine biomarkers of kidney injury in polycystic kidney disease. *Kidney Int.* 2012;81:784–790
60. Petzold K, Poster D, Krauer F, Spanaus K, Andreisek G, Nguyen-Kim TDL, et al. (2015) Urinary Biomarkers at Early ADPKD Disease Stage. *PLoS ONE* 10(4): e0123555. doi:10.1371/journal.pone.0123555
61. Park HC, Hwang JH, Kang AY, et al. Urinary N-acetyl-beta-D glucosaminidase as a surrogate marker for renal function in autosomal dominant polycystic kidney disease: 1 year prospective cohort study. *BMC Nephrol.* 2012;13:93.
62. Dimitrakov D, Kumchev E, Lyutakova E, Grigorov L. Glomerular hyperfiltration and serum beta 2-

- microglobulin used as early markers in diagnosis of autosomal dominant polycystic kidney disease. *Folia Med (Plovdiv)*. 1993; 35(1-2):59-62.
63. Kirby NA, Stepanek AM, Vernet A, Schmidt SM, et al. Urinary MCP1 and Microalbumin increase prior to onset of Azotemia in mice with polycystic kidney disease. *Comp Med*. 2014 Apr;64(2):99-105.
  64. Cassini MF, Kakade VR, Kurtz E, Sulkowski P, et al. MCP1 promotes Macrophage-dependent Cyst Expansion in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *J Am Soc Nephrol*. 2018 Oct;29(10):2471-2481. doi: 10.1681/ASN.2018050518. Epub 2018 Sep 12.
  65. Cowley BD Jr, Gudapaty S, Kraybill AL, Barash BD, et al. Autosomal-dominant polycystic kidney disease in the rat. *Kidney Int*. 1993. 43: 522–534.
  66. Chen L, Zhou X, Fan LX, Yao Y, et al. Macrophage migration inhibitory factor promotes cyst growth in polycystic kidney disease. *J Clin Invest*. 2015;125: 2399–2412.
  67. Cowley BD Jr, Ricardo SD, Nagao S, Diamond JR: Increased renal expression of monocyte chemoattractant protein-1 and osteopontin in ADPKD in rats. *Kidney Int*. 2001. 60: 2087–2096.
  68. Song CJ, Zimmerman KA, Henke SJ, Yoder BK: Inflammation and fibrosis in polycystic kidney disease. *Results Probl Cell Differ*. 2017;60:323-344. doi: 10.1007/978-3-319-51436-9\_12
  69. Grantham JJ, Chapman AB, Blais J, Czerwiec FS, et al. TEMPO 3:4 Investigators: Tolvaptan suppresses monocyte chemotactic protein-1 excretion in autosomal-dominant polycystic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2017. 32: 969–975.
  70. Zheng D, Wolfe M, Cowley BD Jr, Wallace DP, et al. Urinary excretion of monocyte chemoattractant protein-1 in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 2003;14(10):2588-95.
  71. Swenson-Fields KI, Vivian CJ, Salah SM, Peda JD, et al.: Macrophages promote polycystic kidney disease progression. *Kidney Int*. 2013. 83: 855–864.
  72. Han, W.K.; Bailly, V.; Abichandani, R.; Thadhani, R.; et al. Kidney injury molecule-1 (Kim-1): A novel biomarker for human renal proximal tubule injury. *Kidney Int*. 2002, 62, 237–244.
  73. Denhardt, D.T.; Noda, M.; O'Regan, A.W.; Pavlin, D.; Berman, J.S. Osteopontin as a means to cope with environmental insults: Regulation of inflammation, tissue remodeling, and cell survival. *J. Clin. Investig*. 2001, 107, 1055–1061.
  74. Nakagawa, S.; Nishihara, K.; Miyata, H.; Shinke, H.; et al. Molecular markers of tubulointerstitial fibrosis and tubular cell damage in patients with chronic kidney disease. *PLoS ONE* 2015, 10, e0136994.
  75. Gauer S, Urbschat A, Gretz N, Hoffmann S, et al. Kidney Injury Molecule-1 Is Specifically Expressed in Cystically-Transformed Proximal Tubules of the PKD/Mhm (cy/+) Rat Model of Polycystic Kidney Disease.

- Int J Mol Sci.* 2016;17 doi: 10.3390/ijms17060802
76. Rampoldi L, Scolari F, Amoroso A, Ghiggeri G, et al. The rediscovery of uromodulin (Tamm-Horsfall protein): from tubulointerstitial nephropathy to chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2011; 80 (4):338–347. doi: 10.1038/ki.2011.134 PMID: 21654721
  77. Kocer D, Karakukcu C, Ozturk F, Eroglu E, et al. Evaluation of Fibrosis Markers: Apelin and Transforming Growth Factor- $\beta$ 1 in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease Patients. *Ther Apher Dial.* 2016 Oct;20(5):517-522. doi: 10.1111/1744-9987.12412. Epub 2016 Mar 17.
  78. Raptis V, Bakogiannis C, Loutradis C, Boutou A, et al. Serum Fas Ligand, Serum Myostatin and Urine TGF- $\beta$ 1 Are Elevated in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease Patients with Impaired and Preserved Renal Function. *Kidney Blood Press Res.* 2018;43(3):744-754. doi: 10.1159/000489911. Epub 2018 May 22
  79. Salih M, Bovée DM, Roksnoer LCW, Casteleijn NF, et al. Urinary renin-angiotensin markers in polycystic kidney disease. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2017 1;313(4):F874-F881. doi: 10.1152/ajprenal.00209.2017. Epub 2017 Jul 26.
  80. Azurmendi PJ, Fraga AR, Galan FM, Kotliar C, et al. Early renal and vascular changes in ADPKD patients with low-grade albumin excretion and normal renal function. *Nephrol Dial Transplant.* 2009 Aug;24(8):2458-63. doi: 10.1093/ndt/gfp136. Epub 2009 Mar 30.
  81. Torres VE, Grantham JJ, Chapman AB et al. Potentially modifiable factors affecting the progression of autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6: 640–647
  82. Gansevoort RT, Meijer E, Chapman AB, Czerwiec FS, et al. Albuminuria and tolvaptan in autosomal-dominant polycystic kidney disease: results of the TEMPO 3:4 Trial. *Nephrol Dial Transplant.* 2016. 31: 1887–1894 doi: 10.1093/ndt/gfv422
  83. Torres VE, Chapman AB, Devuyst O, Gansevoort RT et al. Tolvaptan in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 2012; 367:2407-2418.
  84. Ho TA, Godefroid N, Gruzon D, Haymann JP, et al. Autosomal dominant polycystic kidney disease is associated with central and nephrogenic defects in osmoregulation. *Kidney Int.* 2012;82(10):1121-9. doi: 10.1038/ki.2012.225. Epub 2012 Jun 20.
  85. Robertson GL, Mahr EA, Athar S, Sinha T. Development and clinical application of a new method for the radioimmunoassay of arginine vasopressin in human plasma. *J Clin Invest.* 1973; 52(9): 2340–2352.
  86. Morgenthaler NG, Struck J, Jochberger S, Dunser MW. Copeptin: clinical use of a new biomarker.

- Trends Endocrinol Metab.* 2008; 19(2):43–49.
87. Kenter AT, van Rossum-Fikkert SE, Salih M, Verhagen P et al. Identifying cystogenic paracrine signaling molecules in cyst fluid of patients with polycystic kidney disease. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2019 Jan 1;316(1):F204-F213. doi: 10.1152/ajprenal.00470.2018. Epub 2018 Nov 7
  88. Cowley BD, Ricardo SD, Nagao S, Diamond JR et al. Increased renal expression of monocyte chemoattractant protein-1 and osteopontin in ADPKD in rats. *Kidney International.* 2001. Vol 60. pp. 2087–2096
  89. Fernando B, Alli-Shaik A, Hemale R, Badurdeen Z et al. Pilot Study of Renal Urinary Biomarkers for Diagnosis of CKD of Uncertain Etiology. *Kidney Int Rep.* 2019 Jul 24;4(10):1401-1411. doi: 10.1016/j.ekir.2019.07.009. eCollection 2019 Oct.
  90. Levey AS, Greene T, Beck GJ, et al. Dietary protein restriction and the progression of chronic renal disease: what have all of the results of the MDRD study shown? Modification of Diet in Renal Disease Study group. *J Am Soc Nephrol.* 1999;10(11):2426-2439.
  91. Irazabal MV, Abebe KZ, Bae KT, et al. Prognostic enrichment design in clinical trials for autosomal dominant polycystic kidney disease: the HALT-PKD clinical trial [published online ahead of print August 2, 2016]. *Nephrol Dial Transplant.* doi:10.1093/ndt/gfw294.
  92. Irazabal MV, Blais J, Perrone RD, et al. Prognostic enrichment in the TEMPO 3:4 ADPKD clinical trial. *J Am Soc Nephrol.* 2015;26(Abstract suppl):831.
  93. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976; 16:31-41
  94. Edwards ME, Chebib FT, Irazabal MV, Ofstie TG, et al. Long-Term Administration of Tolvaptan in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2018; 13:1153-1161.
  95. Torres VE, Chapman AB, Devuyst O, et al. Multicenter, open-label, extension trial to evaluate the long-term efficacy and safety of early versus delayed treatment with tolvaptan in autosomal dominant polycystic kidney disease: the TEMPO 4:4 trial. *Nephrol Dial Transplant* 2017; 32:1262
  96. Torres VE, Chapman AB, Devuyst O, Gansevoort RT, et al. Tolvaptan in Later-Stage Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *N Eng J Med* 2017; 377:1930-42. DOI: 10.1056/NEJMoa1710030.
  97. National Institute for Health and Care Excellence. Final Appraisal Determination: Tolvaptan for Treating Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease.
  98. Mayo ADPKD Class Calculator. <http://www.mayo.edu/research/documents/pkd-center-adpkd-classification/doc-20094754> (22 January 2020, date last accessed).

99. Watkins PB, Lewis JH, Kaplowitz N et al. Clinical pattern of tolvaptan-associated liver injury in subjects with autosomal dominant polycystic kidney disease: analysis of clinical trials database. *Drug Saf* 2015; 38:1103-1113
100. European Medicines Agency. Summary of Medicinal product characteristics: Jinarc. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002788/WC500187921.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002788/WC500187921.pdf) (22september 2018, date last accessed)
101. Boertien WE, Meijer E, de Jong PE, Bakker SJ, et al. Short-term renal hemodynamic effects of tolvaptan in subjects with autosomal dominant polycystic kidney disease at various stages of chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2013 Dec;84(6):1278-86. doi: 10.1038/ki.2013.285. Epub 2013 Jul 31. PMID: 23903369
102. Hems DA, Whitton PD. Stimulation by vasopressin of glycogen breakdown and gluconeogenesis in the perfused rat liver. *Biochem J* 1973; 136:705-709.
103. Torres VE, Higashihara E, Devuyst O, et al. Effect of Tolvaptan in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease by CKD Stage: Results from the TEMPO 3:4 Trial. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2016;11(5):803-811. doi:10.2215/CJN.06300615
104. Irazabal MV, Blais JD, Perrone RD, et al. Prognostic Enrichment Design in Clinical Trials for Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease: The TEMPO 3:4 Clinical Trial. *Kidney Int Rep.* 2016;1(4):213-220. Published 2016 Aug 6. doi:10.1016/j.ekir.2016.08.001
105. Wüthrich RP, Kistler AD, Rodriguez D, Kapoor S, et al. Blood Pressure Control for Polycystic Kidney Disease. In: Li X, editor. *Polycystic Kidney Disease* [Internet]. Brisbane (AU): Codon Publications; 2015 Nov. Chapter 5. PMID: 27512778
106. Helal I, McFann K, Reed B, Yan XD, et al. Serum uric acid, kidney volume and progression in autosomal-dominant polycystic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2013 Feb;28(2):380-5. doi: 10.1093/ndt/gfs417. Epub 2012 Dec 4. PMID: 23222419.
107. Kocyigit I, Yilmaz MI, Orscelik O, Sipahioglu MH, et al. Serum uric acid levels and endothelial dysfunction in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nephron Clin Pract.* 2013;123(3-4):157-64. doi: 10.1159/000353730. Epub 2013 Jul 25. PMID: 23887359.
108. Kramers BJ, van Gastel MDA, Boertien WE, Meijer E, Gansevoort RT. Determinants of Urine Volume in ADPKD Patients Using the Vasopressin V2 Receptor Antagonist Tolvaptan. *Am J Kidney Dis.* 2019 Mar;73(3):354-362. doi: 10.1053/j.ajkd.2018.09.016. Epub 2018 Dec 19. PMID: 30578153.
109. Devuyst O, Chapman AB, Shoaf SE, Czerwiec FS, et al. Tolerability of Aquaretic-Related Symptoms Following Tolvaptan for

- Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease: Results From TEMPO 3:4. *Kidney Int Rep.* 2017 Jul 21;2(6):1132-1140. doi: 10.1016/j.ekir.2017.07.004. PMID: 29270521; PMCID: PMC5733681.
110. Devuyst O, Chapman AB, Gansevoort RT, Higashihara E, et al. Urine Osmolality, Response to Tolvaptan, and Outcome in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease: Results from the TEMPO 3:4 Trial. *J Am Soc Nephrol.* 2017 May;28(5):1592-1602. doi: 10.1681/ASN.2016040448. Epub 2016 Dec 5. PMID: 27920153; PMCID: PMC5407721.
111. Boertien WE, Meijer E, de Jong PE, ter Horst GJ, et al. Short-term Effects of Tolvaptan in Individuals With Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease at Various Levels of Kidney Function. *Am J Kidney Dis.* 2015 Jun;65(6):833-41. doi: 10.1053/j.ajkd.2014.11.010. Epub 2015 Jan 15. PMID: 25600953.
112. Hayashi M, Abe K, Fujita M, Okai K, et al. Association between the Serum Sodium Levels and the Response to Tolvaptan in Liver Cirrhosis Patients with Ascites and Hyponatremia. *Intern Med.* 2018 Sep 1;57(17):2451-2458. doi: 10.2169/internalmedicine.0629-17. Epub 2018 Mar 30. PMID: 29607963; PMCID: PMC6172543.
113. Murakami T, Nishimura K, Ono H, Ueta S, et al. Clinical characteristics associated with 1-year tolvaptan efficacy in autosomal dominant polycystic kidney disease with a wide range of kidney functions. *J Med Invest.* 2020;67(3.4):315-320. doi: 10.2152/jmi.67.315. PMID: 33148908